

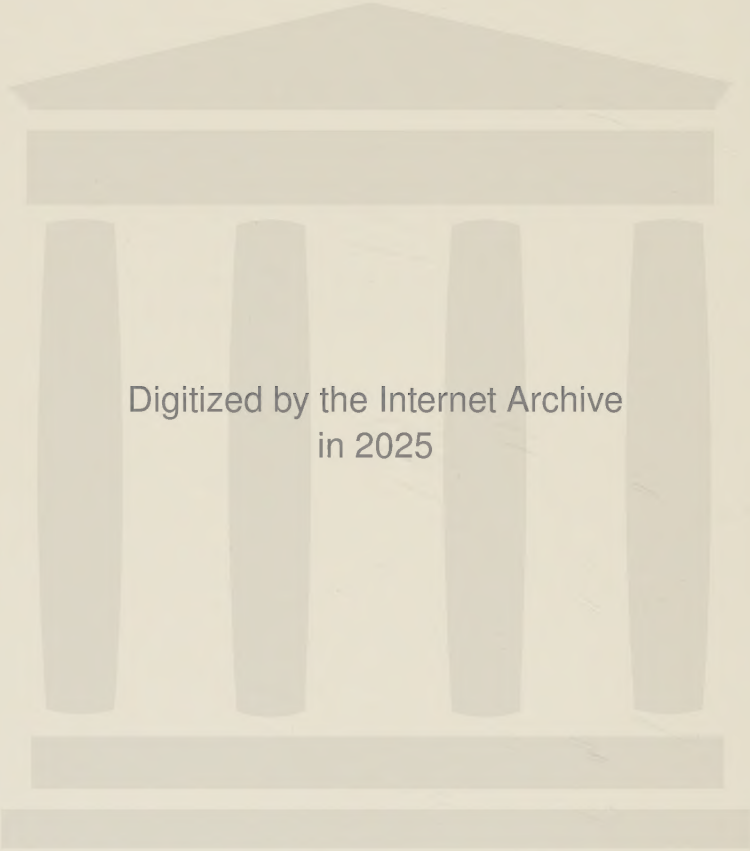
Leiden, 1958

ENIGE ASPECTEN VAN
DE WATER- EN ZOUTHUISHOUDING
IN VERBAND MET DE THERAPIE
VAN DE ZWANGERSCHAPSTOXEMIE

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

R. H. GEVERS

ENIGE ASPECTEN VAN DE
WATER- EN ZOUTHUISHOUDING
IN VERBAND MET DE THERAPIE
VAN DE ZWANGERSCHAPSTOXEMIE



Digitized by the Internet Archive
in 2025

ENIGE ASPECTEN VAN
DE WATER- EN ZOUTHUISHOUDING
IN VERBAND MET DE THERAPIE
VAN DE ZWANGERSCHAPSTOXEMIE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR H. J. LAM,
HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG 18 DECEMBER 1958
TE 16 UUR DOOR

RUDOLF HANS GEVERS
geboren te Rotterdam in 1916

TE ASSEN BIJ
VAN GORCUM & COMP. N.V. - G. A. HAK & DR. H. J. PRAKKE

PROMOTOR: PROF. DR A. J. M. HOLMER

Het voor dit proefschrift verrichte laboratoriumonderzoek was mede mogelijk door financiële steun van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. Dit onderzoek werd uitgevoerd in het laboratorium van het Diaconessenhuis te Eindhoven. Ik ben de leiding van genoemd ziekenhuis hiervoor zeer erkentelijk. In het bijzonder dank ik mevrouw J. C. Oudejans-Hoevers voor haar prettige en kundige medewerking.

Aan mijn vrouw en kinderen

INHOUD

INLEIDING	1
HOOFDSTUK I. ENIGE FACETTEN VAN DE WATER- EN ZOUTHUIS- HOUDING BIJ DE NIET ZWANGERE VROUW	3
1. Inleiding	3
2. De vloeistofbasins van het lichaam	4
3. Over het evenwicht van water- en zoutbalans.	7
4. Hoe tracht het lichaam het evenwicht te handhaven?	9
5. Hoeveel water heeft het lichaam nodig?	11
6. De regulatie van het natrium - resp. het zoutgehalte van het lichaam	14
7. Over de functies van het zout in het lichaam	18
8. Over de soorten van diurese en hun betekenis	21
9. Over enkele abnormaliteiten van de water- en zouthuishouding	24
10. Over de hormonale invloeden	30
HOOFDSTUK II. ENIGE FACETTEN VAN DE WATER- EN ZOUTHUIS- HOUDING EN DE CIRCULATIE BIJ DE ZWANGERE EN BIJ DE ZWANGERE MET EEN TOXEMIE	37
1. Inleiding	37
2. Het minuutvolume van het hart	38
3. Het bloedvolume	41
4. Het extracellulaire vocht en de electrolyten.	48
5. De nierfunctie	61
6. De centrale veneuze druk	69
7. De hormonale veranderingen	70
HOOFDSTUK III. THERAPEUTISCHE OVERWEGINGEN EN TOEPAS- SINGEN BIJ ZWANGERSCHAPSTOXEMIE	76
1. De etiologische achtergrond van ons therapeutisch handelen	76
2. De patho-fysiologische achtergrond van ons therapeutisch handelen	87

HOOFDSTUK IV. EIGEN ONDERZOEK	104
1. De maatstaven volgens welke de zwangeren voor het onderzoek geselecteerd werden	104
2. Beschrijving van de wijze waarop het onderzoek werd uitgevoerd. . .	105
3. Beschrijving van de onderzochte gevallen	110
4. De resultaten van het onderzoek en de vermoedelijke klinische be- tekenis	162
5. Enkele suggesties bij de behandeling van de toxemie	180
SAMENVATTING	185
SUMMARY	191
LITERATUUR	197

INLEIDING

Wanneer men de literatuur omtrent de behandeling van de zwangerschapstoxicose nagaat, wordt men steeds weer getroffen door de sterk uiteenlopende adviezen. Daar de etiologie van de toxicose niet bekend is, behelzen de adviezen voor de therapie doorgaans niet meer dan die voor de behandeling van een aantal verschijnselen.

Men is er meestal op uit de opneming van keukenzout te beperken en de diurese te bevorderen, maar herhaaldelijk realiseert men zich niet voldoende de gebeurtenissen, welke zich daarbij in het lichaam afspelen. Ons doel is daarom bepaalde aspecten van de water- en zouthuishouding bij de lijderes aan zwangerschapstoxicose nader te onderzoeken, in de hoop dat daarbij aanwijzingen naar voren komen voor een doeltreffende therapie.

Het zal niet mogelijk zijn de problemen rondom de water- en zouthuishouding bij de lijderes aan toxicose in het juiste licht te zien, wanneer geen vergelijking mogelijk is met de toestand bij de gezonde zwangere. En de toestand bij de gezonde zwangere kan men pas dan op de juiste wijze waarderen, wanneer men ook voldoende bekend is met de fysiologie van de water- en zouthuishouding bij de niet zwangere. We zullen daarom beginnen een aantal facetten van de water- en zouthuishouding bij de niet zwangere in een korte bespreking de revue te laten passeren. Het is daarbij niet onze bedoeling de uitgebreide literatuur in haar geheel te refereren, maar we dienen voor het goede begrip een overzicht te geven van de tegenwoordige inzichten, voor zo ver die met onze probleemstelling verband lijken te houden.

Het onderwerp dat ons bezig houdt is zo veel omvattend, dat het a priori uitgesloten is een volledige literatuurbeschouwing te geven. Daar bovendien niemand alle aspecten van het toxicoseprobleem geheel kan overzien, zien we er van af een historisch overzicht te geven, te meer omdat daardoor het inzicht niet verdiept wordt. We zullen ons daarom beperken tot het vermelden van de min of meer algemeen aanvaarde en moderne opvattingen en van enige recente onderzoekingen, met de bedoeling daardoor onze eigen probleemstelling te verduidelijken.

Wanneer we in het vervolg spreken over zwangerschapsintoxicatie, toxicose, toxemie en pre-eclampsie, bedoelen we daar steeds hetzelfde

mee, namelijk die ziekelijke toestand in het laatste gedeelte van de zwangerschap waarvan de oorzaak niet bekend is, maar die gekenmerkt is door hypertensie, albuminurie en oedeem.

Wanneer we de term „bloedvolume” gebruiken, bedoelen we de totale hoeveelheid intravasculair circulerend bloed.

De term „plasmavolume” wordt gebruikt voor: het bloedvolume (zoals omschreven) verminderd met de totale hoeveelheid intravasculair circulerende erythrocyten.

Met „totale eiwitgehalte” bedoelen we het gehalte aan eiwitten per eenheid plasmavolume.

Hoofdstuk I

ENIGE FACETTEN VAN DE WATER- EN ZOUTHUISHOUDING BIJ DE NIET ZWANGERE VROUW

1. INLEIDING

Het is thans honderd jaar geleden (1858) dat RUDOLF VIRCHOW (1821-1902) als grondlegger der cellulaire pathologie er op wees, dat de cel met zijn vitale functies de basis is van het leven en dat bij ziekteprocessen de cel als de ziektehaard beschouwd moet worden.

Schijnbaar in tegenspraak hiermee is de opvatting van CLAUDE BERNARD (1878) dat het levend organisme het leven niet dankt aan het milieu extérieur (de cel), maar aan het milieu intérieur, dat is de vloeistof waarmee de cellen omgeven zijn. Het is het milieu intérieur dat door zijn stabiliteit het leven mogelijk maakt. Afwijkingen in de cellen en dus in de weefsels, zijn niet steeds de primaire oorzaak van een ziekteproces, maar vaak een gevolgtoestand van veranderingen in het milieu intérieur.

Ten einde het verband tussen milieu intérieur en extérieur te kunnen begrijpen, gaan we nu een hele stap terug, en wel naar ongeveer 900 miljoen jaar geleden, het precambrische tijdperk. In dit tijdperk zal het allereenvoudigste organisme, de protozo, wel geleefd hebben in de oerzee. Deze cel moet wel een permeabele celwand gehad hebben en een inhoud isotonisch met het zeewater. Was de inhoud hypertoonisch dan zou immers het zeewater er indringen en de cel zou door overmaat van water barsten. Was er hypotonie dan zou het water er uit gaan en de cel zou verdrogen. Wanneer een aantal protozoën zich nu verenigen, dan kunnen deze cellen gemeenschappelijk een stukje van de oerzee insluiten en een metazo vormen met een binnenzee. Zou er nu verder niets veranderen, dan zouden deze metazoën nog niet een meer onafhankelijk bestaan kunnen voeren dan hun voorgangers de protozoën.

Om zich echter onafhankelijk te kunnen maken van de invloeden van de oerzee, is het nodig, dat de binnenzee zijn oorspronkelijke milieu als deel van de oerzee constant kan houden; en dat is alleen mogelijk wanneer er een opening naar buiten met pompwerking ontstaat. Doordat de cellen water, dat zij door haar hypertoonische toestand uit de oerzee hebben opgenomen, weer kunnen afstaan aan de binnenzee, welke het overtollige op haar beurt via de pomp weer in de oerzee kan spuien, is een zelfstandig bestaan mogelijk. Bij overgang

naar zoet water kunnen deze organismen zich daar ook in leven houden, mits maar over de primitieve waterpomp, zijnde de nier, beschikt kan worden. Bij overgang naar het landleven komt daar dan nog de longfunctie bij.

We zullen deze theorie, die van HOMER SMITH en anderen afkomstig is, niet verder uitwerken, doch willen aan de hand ervan slechts de volgende parallel trekken: Wat bij de primitieve organismen binnen-zee en waterpomp is, is bij de hogere dieren en de mens respectievelijk milieu intérieur (extracellulair vocht) en nier. De nieren zijn dus de wachters of regulateurs van het milieu intérieur of wel van het extracellulaire vocht.

Hoewel de boven weergegeven theorie slechts dient ter begripsbepaling, willen we toch niet nalaten enkele feiten te noemen die er wel in „passen”.

1. Velen zien het extracellulaire vocht bij de mens en de gewervelde dieren als gemodificeerd zeewater. Zowel zeewater als extracellulair vocht bevatten als hoofdbestanddelen Na^+ , Cl^- en HCO_3^- -ionen.

2. Volgens de biologische grondwet van HÄCKEL geeft de ontogenie in de ontwikkeling van een individu steeds een korte herhaling van hetgeen in de fylogenie geschied is. We behoeven slechts de 900 miljoen jaar te veranderen in 9 maanden, en we hebben voor ons de tijd die nodig is voor de volledige intra-uteriene ontwikkeling van een menselijk ei. Ook deze ontwikkeling vangt aan met een ééncellig stadium, dat overgaat in de meercellige blastocyste. De menselijke foetus „leeft in vruchtwater”, waarin ook de urine van de reeds functionerende nieren geloosd wordt. Direct na de geboorte wanneer het kind het „landleven” begint, gaan de longen volledig functioneren.

2. DE VLOEISTOFBASINS VAN HET LICHAAM

Wanneer we in het vervolg spreken over het extracellulaire vocht, dan is dat steeds een andere benaming voor en identiek met het milieu intérieur.

Dit extracellulaire vochtbasin bestaat uit twee delen:

1. het intravasculaire vocht, dus het bloedplasma,
2. het interstitiële vocht, dus het weefselvocht dat de cellen omspoelt.

Door de meeste auteurs (o.a. GAMBLE, MARRIOTT) wordt opgegeven dat 70% van het lichaamsgewicht bestaat uit water, als volgt verdeeld: intracellulair 50%, interstitieel 15% en intravasculair 5%.

Nadat we gezien hebben hoe het water over het lichaam verdeeld is, zullen we thans nagaan welke stoffen in dit water zijn opgelost. Om met vergelijkbare grootheden te werken, is het raadzaam de hoeveelheden uit te drukken in milli-equivalenten.

Het aantal milli-equivalenten van een ion wordt gevonden door het aantal milligrammen te delen door het atoomgewicht en te vermenigvuldigen met de valentie van dat ion. De osmotische druk, uitgeoefend door een ion, wordt het best weergegeven door het aantal milli-osmols, dat is het aantal milligrammen gedeeld door het atoomgewicht van dat ion. De valentie telt hier dus niet mee. Bij eenwaardige ionen is dus het aantal milli-osmols gelijk aan het aantal milli-equivalenten. Bij tweewaardige ionen is het aantal milli-equivalenten tweemaal zo groot als het aantal milli-osmols.

De chemische samenstelling van bloedplasma en interstitieel vocht is bijna identiek. Zij bevatten beide de volgende electrolyten: Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , HCO_3^- , Cl^- , HPO_4^- , SO_4^- en organische zuren. Het enige belangrijke verschil is de kleine hoeveelheid eiwit in het interstitiële vocht ten opzichte van het eiwitgehalte van het bloedplasma. Het gevolg is dat het totaal aantal milli-equivalenten van het plasma groter is dan van het interstitiële vocht en dit verschil wordt geleverd door de plasma-eiwitten (16 m eq/l).

Dank zij de meerwaardigheid van de eiwitten is de chemische valentie van eiwit 8. Het osmotisch verschil tussen bloedplasma en interstitieel vocht is daarom $16/8 = 2$ milli-osmols per liter. De osmotische druk van het bloedplasma is dus per liter 2 milli-osmols groter dan die van het interstitiële vocht. Dit kleine verschil heeft echter een grote betekenis, want dit maakt een stroming van het interstitiële vocht naar de bloedbaan mogelijk. Volgens de theorie van STARLING wordt aan het arteriële einde van de capillairen door de hydrostatische druk vocht uit de bloedbaan in het interstitiële weefsel gedreven. De hydrostatische druk is daar groter dan de osmotische druk. Aan het veneuze einde van de capillairen is echter de hydrostatische druk veel kleiner geworden en daar is de osmotische druk de grootste van de twee, met het gevolg dat vocht uit het interstitiële weefsel weer in de vaatbaan „gezogen” wordt. Op deze wijze is er steeds een stroming in het extracellulaire vocht.

De niet electrolyten in het extracellulaire vocht zijn de voedselsubstanties, afvalprodukten van de stofwisseling enz. Vergeleken met de electrolyten nemen deze stoffen slechts een zeer kleine ruimte in beslag. Voor de niet electrolyten dient het extracellulaire vocht slechts als vervoermiddel. De electrolyten zijn echter het belangrijkste onderdeel van het vervoermiddel zelf, om zo te zeggen, het chassis van de auto. De niet electrolyten zijn dan te vergelijken met de personen die in de auto vervoerd kunnen worden.

Het interstitiële vocht is in osmotisch evenwicht met het celvocht en hoewel van het celvocht veel niet met zekerheid bekend is, weten we toch wel dat de samenstelling van de celinhoud principieel anders is dan die van het extracellulaire vocht. Onder fysiologische omstandigheden komen Na^+ en Cl^- hoofdzakelijk extracellulair, K^+ , Mg^{++} en HPO_4^- intracellulair voor. Door de capillairwand kunnen water en electrolyten zich vrij bewegen van de ene ruimte naar de andere; de

plasma-eiwitten hebben echter zulke grote moleculen, dat ze onder fysiologische omstandigheden niet gemakkelijk door de capillairwand heen kunnen. De celmembraan is veel minder permeabel dan de capillairwand.

Tussen het intracellulaire en extracellulaire vocht regelen hoofdzakelijk de electrolyten het osmotisch evenwicht. De cel-eiwitten dienen in de eerste plaats als bouwstoffen voor de cellen, zij hebben in osmotisch opzicht maar een ondergeschikte betekenis.

In de cellen zijn het de kalium- en fosfaat-ionen, extracellulair de natrium-, chloor- en bicarbonaat-ionen, die het leeuwenaandeel bijdragen in het handhaven van de osmotische druk. Van de laatste zijn de natrium-ionen het belangrijkste omdat die niet vervangen kunnen worden. Ieder gebrek aan chloor-ionen daarentegen wordt automatisch aangevuld met bicarbonaat-ionen die, dank zij de stofwisseling, altijd voldoende ter beschikking zijn.

Waar nu de hoofdfunctie van de electrolyten in het extracellulaire vocht is, het verschaffen van een dusdanige osmotische druk dat isotonie met het celvocht wordt bereikt, en de Na^+ en Cl^- ionen de hoofdbestanddelen van het extracellulaire vocht zijn, is het duidelijk dat keukenzout voor de mens onmisbaar is. Wij maken er nog op attent, dat de wet van STARLING de werkelijkheid maar bij benadering aangeeft, want volgens GERBRANDY kan de capillairwand onder bepaalde omstandigheden wel degelijk eiwit doorlaten.

Evenzo is ook de celwand niet geheel impermeabel voor electrolyten: het K kan de cel verlaten en het Na kan er binnendringen. Ja het is zelfs zo, dat het Na steeds de cel binnenstroomt, maar de cel „gooit het er weer uit”. De cel is echter niet in staat om al het Na uit zijn milieu verwijderd te houden. Het gevolg is dan ook, dat er steeds een beetje Na in de cel circuleert (de natriumpomp zoals beschreven door HODGKIN). Volgens GAMBLE is de gemiddelde samenstelling van het bloedplasma als volgt:

<i>Base</i>		<i>Zuur</i>	
m eq/l		m eq/l	
Na^+	142	HCO_3^-	27
K^+	5	Cl^-	103
Ca^{++}	5	$\text{HPO}_4=$	2
Mg^{++}	3	$\text{SO}_4=$	1
		org. zuur	6
		eiwit	16
	155		155

Het bloedplasma heeft een osmotische druk van 311 milli-osmols/l water; het interstitiële vocht of weefselvocht 309 milli-osmols/l water

en dit is isotonisch met het celvocht. Het extracellulaire vocht in zijn geheel heeft dus een gemiddelde concentratie van 310 milli-osmols/l water.

Wij willen er op wijzen dat het bovenstaande slechts een werkschema is, dat de gemiddelde waarden bij gezonde mensen weergeeft. In feite zijn er natuurlijk dagelijks en op elk uur van de dag kleine schommelingen onder invloed van de opneming en afgifte van water en electrolyten door het lichaam; men behoeft slechts te denken aan de voedselopneming, de urineproductie, het zweten, de ademhaling enz. Kleine afwijkingen van het gemiddelde zullen we dus, zoals overal in de natuur, bij elk mens kunnen vinden, ernstige afwijkingen zijn evenwel de uiting van een pathologisch gebeuren. De regulatiemechanismen van het extracellulaire vocht beschikken echter over zoveel elasticiteit, dat elk pathologisch gebeuren samen gaat met een streven naar herstel van de normale toestand (homeostatische mechanismen).

3. OVER HET EVENWICHT VAN WATER- EN ZOUTBALANS

De hoeveelheid water in het lichaam is natuurlijk afhankelijk van de opneming en afgifte ervan. We willen daarom deze opneming en afgifte bij een gezond persoon na gaan aan de hand van de volgende tabel:

Tabel I - Waterbalans bij een gezond mens (per etmaal).

Opneming van water	hoeveelheid
1. Water uit opgenomen vocht (water, thee, melk, dranken enz.)	800-1500 cc.
2. Water uit „vast” voedsel (brood, vlees, groenten, eieren enz.)	450-750 cc.
3. Water vrijkomend bij oxydatieprocessen in het lichaam	250 cc.
Totaal 1500-2500 cc.	
Afgifte van water	hoeveelheid
1. Afgifte via de nieren (urine)	800-1500 cc.
2. Verlies via de darm (faeces)	150 cc.
3. Verlies via huid en longen (waterdamp)	550- 850 cc.
Totaal 1500-2500 cc.	

Deze getallen, welke afkomstig zijn van MOYER, doch een kleine wijziging ondergingen, tonen aan, dat normaliter de waterbalans in evenwicht is.

Van deze tabel zijn alleen punt 1 van opneming en afgifte bij de mens nauwkeurig te meten. We zien dat normaliter de hoeveelheid geproduceerde urine ongeveer gelijk is aan de hoeveelheid gedronken water.

Tellen we de bedragen onder punt 2 en 3 in beide kolommen op, dan zijn die ook met elkaar in evenwicht. Of anders uitgedrukt, de meetbare hoeveelheden opgenomen en afgestaan water zijn met elkaar in evenwicht en evenzo de niet meetbare.

Dit alles geldt alleen voor een gezond mens, die normaal eet en drinkt en die onder normale omstandigheden verkeert.

In principe zijn de meeste auteurs het met deze waterbalans wel eens, ook met het evenwicht van de punten 2 en 3; echter wordt door sommigen (MARRIOTT, SCHEMM) het water uit vast voedsel opgegeven van 1000-1100 cc en het verlies van waterdamp 1000 cc. (longen 400 cc huid 600 cc)

Bij iemand die door bepaalde omstandigheden geen voedsel of drank tot zich kan nemen en daarom aangewezen is op parenterale vochttoediening, wordt men licht misleid. Dient men dan namelijk evenveel vocht toe als er urine geproduceerd wordt, dan geeft men toch te weinig, zoals te zien is in het volgende voorbeeld:

vochttoevoer intraveneus in 24 uur (bijv. als 5% glucose in water)	1200 cc.	urine	1200 cc.
water in voedsel	0 cc.	verlies via	
water ontstaan door oxydatie	250 cc.	faeces	0 cc.
		verdamping	550- 850 cc.
	Totaal opgenomen 1450 cc.	Totaal verlies	1750-2050 cc.

Hier is dus een watergebrek ontstaan van 300-600 cc. De nieren zullen dit trachten te compenseren door de urineproductie te verminderen. Staat de gehele wateropneming stil, dan gaat het waterverlies toch door (verdamping, urine, faeces). Het totale verlies bedraagt dan al gauw 1500 cc per dag of wel ongeveer 2% van het lichaamsgewicht (MARRIOTT).

De zoutbalans is niet minder belangrijk dan de waterbalans. Normaliter wordt de zoutbalans op de zelfde wijze in evenwicht gehouden als de waterbalans: de opneming (gemiddeld 8-15 gr per dag) is groter dan de behoefte van het lichaam en het surplus wordt uitgescheiden met de urine.

Er is echter een opvallend verschil tussen de water- en de zoutbalans. Wanneer bij een gezond mens de wateropneming geheel gestaakt wordt, gaat het waterverlies toch door; maar wordt bij een overigens gezond mens de zoutopneming geheel gestaakt (hetgeen praktisch alleen mogelijk is door alle voedsel weg te laten en alleen water te drinken), dan houdt onder normale omstandigheden het zoutverlies ook vrijwel op.

De nieren stoppen de zoutuitscheiding dan bijna geheel en pas op de lange duur kan er een ernstig zoutgebrek ontstaan. Het lichaam bewaart het zout dus zuiniger dan het water.

4. HOE TRACHT HET LICHAAM HET EVENWICHT TE HANDHAVEN?

We hebben bij de samenstelling van het extracellulaire vocht vastgesteld dat het keukenzout, in gedissocieerde toestand, kwantitatief de belangrijkste in het water opgeloste stof is. Waaraan is nu het constant zijn van het milieu intérieur te danken? We zagen reeds dat de nieren de wachters en de reguleurs van het milieu intérieur zijn. Zij treden regelend op zodra de zaak dreigt scheef te zullen gaan. Het extracellulaire vocht tracht, met behulp van de nieren, volume en concentratie van de electrolyten constant te houden.

De concentratie is het belangrijkste en deze wordt dan ook zoveel mogelijk gehandhaafd, desnoods ten koste van het volume. We zullen de afwijkingen in volume en concentratie van het extracellulaire vocht opsommen op een wijze die we aan MOYER ontleend hebben. Voorop gesteld zij dat deze afwijkingen, als deel van een groter geheel, meestal een tijdelijk karakter hebben.

1. Afwijkingen in het volume

Het extracellulaire vocht is isotonisch met het celvocht, dat wil dus zeggen dat de kationen extracellulair en intracellulair in osmotisch evenwicht zijn en de anionen eveneens. We hebben al gezien dat de electrolyten buiten en binnen de cel principieel verschillend zijn en dat osmotisch evenwicht kan bestaan als de celwand maar voor water doorlaatbaar is. Tot op zekere hoogte zijn de celwanden ook semi-permeable membranen. De normale hoeveelheid electrolyten in het extracellulaire vocht bedraagt zowel voor de kationen als voor de anionen ruwweg ongeveer 155 m eq/l water.

a. Wanneer nu, bij voorbeeld door injiceren van hypertonische zoutsolutie, de concentratie van de natriumzouten buiten de cellen toeneemt, kan water uit de cellen naar het extracellulaire basin gaan tot er opnieuw evenwicht is bereikt. Met andere woorden, de cellen staan een hoeveelheid water af en drogen in en de inhoud van het extracellulaire basin wordt met dezelfde hoeveelheid vergroot, wanneer het zout in het extracellulaire vocht meer toeneemt dan 155 m eq/l water. Doorgaans zal dit wel met dorst gepaard gaan, zodat er water gedronken wordt en het evenwicht weer hersteld wordt.

b. Wanneer het lichaam relatief meer zout verliest dan water, dan daalt de concentratie van het extracellulaire zout, zodat de intracellulaire concentratie hoger wordt dan er buiten. Het omgekeerde

kan dan plaats hebben: de waterspiegel van het extracellulaire basin daalt en de cellen nemen water op. In de praktijk zal dit echter weinig voorkomen, omdat het overtollige water door de nieren verwijderd wordt. Bij de mens zien we dit verschijnsel wanneer iemand water drinkt en daarna braakt. In het kort gezegd: wanneer het zout in het extracellulaire vocht meer afneemt dan 155 m eq/l water, zal het extracellulaire vocht verminderen en het intracellulaire vocht kan toenemen.

c. Wanneer de extracellulaire zouten toenemen, maar minder dan 155 m eq/l water bijv. bij opnemen van hypotonische zoutsolutie, dan neemt zowel het extracellulaire- als het intracellulaire water toe.

d. Nemen de extracellulaire zouten af, maar minder dan 155 m eq/l water zoals het geval is, wanneer bij zweten een hypotonische zoutsolutie wordt verloren, dan neemt zowel het extracellulaire- als het intracellulaire water af.

e. Het volume van het extracellulaire vocht neemt af, maar dat van de cellen verandert weinig, wanneer een isotonische zoutoplossing, dus van 155 m eq/l water wordt verloren. Dit is het geval bij een acuut verlies van veel darmsappen.

f. Het volume van het extracellulaire vocht neemt toe, maar dat van de cellen verandert weinig, wanneer een isotonische zoutsolutie zoals Ringerse vloeistof wordt opgenomen.

MOYER heeft dit in een tabel als volgt samengevat:

Tabel 2

Extracellulair zout	volumeverandering		concentratie extra- cellulair	
	extra- cellulair	intra- cellulair		
Verlies in m eq/l water				
1 < 155 (hypotonisch)	daling	daling	stijging	1
2 > 155 (hypertonisch)	daling	stijging	daling	2
3 = 155 (isotonisch)	daling	weinig verandering	geen verandering	3
Opneming in m eq/l water				
4 < 155 (hypotonisch)	stijging	stijging	daling	4
5 > 155 (hypertonisch)	stijging	daling	stijging	5
6 = 155 (isotonisch)	stijging	weinig verandering	geen verandering	6

2. Afwijkingen in de concentratie

Stijging van de concentratie van het extracellulaire vocht zien we bij een zoutverlies van minder dan 155 m eq/l water of bij een opneming van meer dan 155 m eq/l water.

Daling van de concentratie van het extracellulaire vocht zien we bij

een zoutverlies van meer dan 155 m eq/l water of bij een opneming van minder dan 155 m eq/l water.

We moeten er echter op wijzen, dat gezonde, goed functionerende nieren de veranderingen in volume en concentratie tot een minimum trachten te beperken. Bovendien zijn er nog andere factoren die, hoewel niet besproken, toch van betekenis zijn. De celwand is namelijk niet geheel impermeabel voor K^+ en Na^+ -ionen; beide ionen kunnen in geringe mate worden uitgewisseld.

Ook de osmotische activiteit van het intracellulaire kalium varieert en hangt af van de wijze waarop het kalium gebonden is aan koolhydraat en eiwit (VERZAR).

5. HOEVEEL WATER HEEFT HET LICHAAM NODIG?

We hebben dus nu op schematische wijze gezien welke veranderingen, extracellulair en intracellulair, het gevolg zijn van een „asymmetrisch” opnemen of verliezen van water en zout. Maar bij deze tijdelijke veranderingen blijft het niet zoals blijken zal.

We willen eerst de begrippen „dehydratie” en „oedeem” nader omschrijven, want beide begrippen geven soms aanleiding tot misverstand.

Het woord *dehydratie* wordt gebruikt voor twee geheel verschillende toestanden:

1. Wanneer iemand water en zout verliest, bijvoorbeeld door braken of diarree, ontstaat een volumevermindering van het extracellulaire vocht en is als therapie water en zout nodig.

2. Iemand die onvoldoende water opneemt, heeft alleen gebrek aan water, hetgeen in eerste instantie leidt tot een concentratieverhoging van het extracellulaire vocht. Hiervoor wordt tijdelijk vocht uit de cellen in de weefsels „gezogen” en ontstaat celdehydratie. Hier is als therapie alleen water nodig.

Voor deze beide principieel verschillende toestanden gebruikt men het woord dehydratie. Diverse onderzoekers hebben de onjuistheid hiervan ingezien en maken daarom op verschillende wijze onderscheid.

NADAL e.a. spreken van eenvoudige dehydratie bij gebrek aan water alleen en van extracellulaire dehydratie wanneer het zoutgebrek op de voorgrond staat.

MARRIOTT spreekt van primaire dehydratie bij watergebrek en van secundaire dehydratie bij zoutgebrek.

SCHEMM spreekt van ware dehydratie bij watergebrek en van dehydratie wanneer het zoutgebrek voorop staat. Met de uitdrukking ware dehydratie geeft hij inderdaad de celindroging, die het gevolg is van watergebrek, goed weer. Beide vormen van dehydratie kunnen volgens hem afzonderlijk voorkomen, maar gaan ook heel vaak samen.

Zeer vaak bestaat er oedeem, dus toeneming van het extracellulaire vocht, terwijl de cellen gedehydrateerd zijn. We zien dit bij mogelijkheid 5 van tabel 2.

Het is gemakkelijk in te zien dat een juiste diagnose van de aard van de dehydratie van het hoogste belang is voor de therapie. Zou men bij de ware dehydratie zout geven, dan zouden de cellen nog meer water verliezen en dus nog meer indrogen.

Naar onze mening kan men het beste spreken van intra- en extracellulaire dehydratie, maar misschien is het nog beter de nadruk te leggen op de oorzaak die er aan ten grondslag ligt, zijnde zuiver watergebrek, of water- en zoutgebrek.

Ook het woord „oedeem” wordt in twee verschillende betekenissen gebruikt:

1. het algemeen oedeem is een volumevermeerdering van het extracellulaire vocht,
2. het acute longoedeem, retinaoedeem en hersenoedeem, komen zeer vaak voor zonder algemeen oedeem. Deze toestanden zijn volgens SCHEMM het gevolg van celbeschadiging (o.a. door anoxie).

Geruime tijd heeft men vochtbeperking toegepast bij de behandeling van patiënten met oedemen. Men dacht dat deze patienten primair te veel water achterhielden. Maar dat is niet zo, deze mensen retineren primair te veel zout. Dit leidt tot een verhoogde concentratie van het extracellulaire vocht. Dat duldt het lichaam echter niet. Om de concentratie op het normale niveau te brengen, moet er water geretineerd worden; maar dan neemt het volume toe en er ontstaat oedeem. Het oedeemvocht is dus geen water, maar „pekelwater”. Wanneer niet voldoende water van buiten af wordt toegevoerd, wordt het aan de cellen onttrokken en drogen de cellen in. We zien dus, dat bij iemand met oedemen de cellen gedehydrateerd kunnen zijn en dit zal des te eerder voorkomen wanneer die persoon onvoldoende water opneemt.

NEWBURGH c.s. namen aan dat zelfs de allerslechtste nieren (behalve premortaal, bij irreversibele shock, of bij mechanische obstructie) in staat zijn water en zout voldoende uit te scheiden. Volgens deze onderzoekers zijn de oligurie en anurie eerder het gevolg van de oedeemvorming dan, zoals vroeger gemeend werd, de oorzaak ervan.

De hoeveelheid water nodig om natrium te elimineren hangt af van de toestand van de nieren. Hoe slechter de nieren, des te meer water is er nodig voor de natriumuitscheiding. Maar water kan alleen dan door de nieren worden uitgescheiden, wanneer alle andere organen, die alle prioriteit hebben boven de nieren, voldoende voorzien zijn.

Voldoende water moet dus worden opgenomen om:

- 1e eventuele celdehydratie te bestrijden,
- 2e het verlies van waterdamp via huid en longen aan te vullen,

3e de nieren voldoende water aan te bieden teneinde hen in staat te stellen de afvalstoffen te elimineren.

De kleine hoeveelheid water nodig voor de faeces wordt hier verwaarloosd.

Volgens SCHEMM zijn de nieren, als wachters van het milieu intérieur, zelfs al zijn ze ernstig beschadigd, beter dan iedere dialysemethode in staat het milieu intérieur te regelen, mits ze maar over voldoende water kunnen beschikken. We zullen dit toelichten met enkele getallen-voorbeelden die we aan hem ontlelen. Wat we onder „voldoende water” dienen te verstaan zagen we in tabel 1.

Het verlies van waterdamp via ademhaling en huid dat normaliter per dag tot hoogstens 1000 cc komt, kan bij ernstige ziekten (temperatuurregulatie, frequente ademhaling enz.) wanneer de temperatuur van de omgeving normaal is, wel oplopen tot 2500 à 3000 cc per dag. Is dan bovendien het weer ook nog warm, of de kamer te warm, of de patiënt te warm gekleed, dan kan dit verlies zelfs oplopen tot 5000 cc per dag.

De hoeveelheid vocht die het lichaam nodig heeft, is ook afhankelijk van de nierfunctie.

Bij beperkte vochtopneming zullen normale nieren 15 gr vaste stoffen kunnen uitscheiden in 250 cc water. Zieke nieren kunnen soms maar 5 gr uitscheiden in 1000 cc water. Bij ruime vochttoediening zullen echter die zelfde zieke nieren 15 gr vaste stoffen per 2000 cc water kunnen secerner. Het s.g. van de urine is een goede index voor de hoeveelheid water die nodig is om een bepaalde hoeveelheid vaste stoffen uit te scheiden.

We zullen dit weer met een voorbeeld illustreren.

Om 40 gr vaste stoffen in 24 uur te elimineren, hebben de nieren, afhankelijk van hun concentratievermogen, de volgende hoeveelheden water nodig voor de urine:

Maximum concentratie- vermogen van de nieren	Minimum benodigde hoeveelheid water voor urine	Voor een optimale functie is nodig
1032	500 cc.	1500 cc.
1015	1600 cc.	2500 cc.
1010	2000 cc.	3000 cc.

Zijn deze minimum hoeveelheden water niet beschikbaar voor de nieren dan zal óf het lichaamswater worden aangesproken, hetgeen leidt tot gebrek aan water en daardoor tot celdehydratie; óf vaste stoffen zullen achtergehouden worden, óf beide.

Zeer in het algemeen en ruwweg uitgedrukt kan men zeggen dat bij een flinke nierbeschadiging voor een optimale functie 2000-3000 cc water per dag alleen voor de urineproductie noodzakelijk is. Met andere woorden, alleen wanneer er geen dehydratie bestaat en de hoeveelheid water, afkomstig van het vaste voedsel, groot genoeg is om het verdampingsverlies te dekken, zal het gedronken water door de nieren gebruikt kunnen worden voor urineproductie.

De minimum hoeveelheid water nodig voor de urineproductie, kortweg genoemd het minimum urinevolume, is dus afhankelijk van:

1. het concentratievermogen van de nieren,
2. de hoeveelheid afvalprodukten die uitgescheiden moet worden.

Zijn de oorzaken van watergebrek vaak vrij scherp aan te geven, de gevolgen hangen er van af in hoeverre reeds te voren stoornissen in de natriumhuishouding bestonden. Zoals ook al eerder werd vermeld, kan de waterhuishouding niet van de natrium- respectievelijk zout-huishouding worden losgemaakt, maar is daar onafscheidelijk mee verbonden. BLACK deelt daarom de stoornissen van de water- en natriumbalans zeer overzichtelijk als volgt in:

1. Natriumgebrek met watergebrek van betekenis.

Dit syndroom wordt door MARRIOTT beschreven als zoutgebrek.

2. Natriumgebrek zonder watergebrek.

Hierbij is er relatief te veel water; de toestand wordt daarom aangeduid als: waterintoxicatie (ROWNTREE).

3. Te veel natrium met te veel water.

Dit is de toestand van algemeen oedeem.

4. Te veel natrium zonder te veel water.

Hierbij bestaat dus een relatief gebrek aan water. Dit verschijnsel noemt MARRIOTT watergebrek.

6. DE REGULATIE VAN HET NATRIUM-, RESPECTIEVEELIJK HET ZOUTGEHALTE VAN HET LICHAAM

Bij de mens bestaat eigenlijk geen verband tussen de opneming en de behoefte van het lichaam aan zout. Daarentegen bestaat er wel een duidelijk verband tussen de uitscheiding van zout en de behoefte aan zout van het lichaam.

De uitscheiding van zout heeft bij een normaal persoon hoofdzakelijk plaats langs de huid (zweet) en via de nieren (urine).

Het zoutverlies met het zweet maakt geen deel uit van een regulatiemechanisme, om twee redenen:

1. het zweten is een mechanisme dat verband houdt met de temperatuur van het lichaam,

2. het zoutverlies met het zweet is niet afhankelijk van de zoutbehoefte van het lichaam. Bij zoutgebrek daalt het zoutgehalte van het zweet niet, en bij te veel zout stijgt het zoutgehalte van het zweet niet. (DILL).

De natriumconcentratie van het zweet bedraagt 50-100 m eq/l, dus gemiddeld ongeveer de helft van de concentratie in het bloed. Zweet is dus, zoals reeds eerder ter sprake kwam, een hypotonische zoutoplossing.

De zoutuitscheiding door de nieren is bij de mens het regulatiemechanisme bij uitnemendheid. Bij de bespreking hiervan willen we de anatomie en de algemene fysiologie bekend veronderstellen. De wijze waarop de nier de zoutuitscheiding regelt, wordt bepaald door de verhouding tussen filtratie en reabsorptie. De capillairwand van de glomeruli werkt als een eenvoudig filter en de samenstelling van het glomerulusfiltraat is als van een eiwitvrij filtraat van het bloedplasma.

De filtratie wordt bevorderd door de hydrostatische druk binnen de glomerulus en geremd door de osmotische druk van de plasma-eiwitten plus de intracapsulaire druk in het filtraat. De glomerulusfiltratie wordt gemeten door stoffen die niet worden gebonden door de plasma-eiwitten en niet gesecerneerd of geresorbeerd door de tubuli. Zulke stoffen zijn inuline, mannitol en vermoedelijk het endogene creatinine. Per minuut wordt circa 120 cc glomerulusfiltraat gevormd, hetgeen neerkomt op ongeveer 170 liter per 24 uur. Vrijwel alles hiervan wordt weer terug geresorbeerd in de tubuli, gezien het feit, dat normaliter niet meer dan 1 à 2 liter urine per etmaal gevormd wordt.

Met het natrium gaat het niet anders dan met het water. Er wordt per dag niet minder dan 24000 m eq Na gefiltreerd, terwijl in de urine slechts 500 m eq per dag of nog minder gevonden wordt.

Wanneer we deze regulatie meer in detail willen nagaan, willen we de theorie van HOMER SMITH als uitgangspunt kiezen.

Deze onderzoeker meent dat natrium met chloor en bicarbonaat in de proximale tubuli actief wordt terug geresorbeerd. Als gevolg hiervan zal water terug diffunderen naar het plasma, zodat ongeveer isotonische urine aan de distale tubuli wordt aangeboden. In de lis van Henle zou uiteindelijk de proximale terugresorptie van water voltooid worden. Uit de in de distale tubuli aangekomen isotonische urine zouden zowel natrium als water, actief, maar onafhankelijk van elkaar, terug geresorbeerd kunnen worden. De resorptie van Na in de proximale en distale tubuli is principieel verschillend. In de proximale tubuli wordt een constant deel van het aangeboden Na geresorbeerd, terwijl in de distale tubuli alles tot een bepaalde hoeveelheid wordt terug geresorbeerd, en de rest met de urine verwijderd wordt. HOMER SMITH meent nu dat in de proximale tubuli $\frac{7}{8}$ van het Na dat door de glomeruli wordt aangeboden, wordt terug geresorbeerd. Het overge-

bleven $\frac{1}{8}$ deel gaat naar de distale tubuli, die echter maar een beperkte capaciteit hebben om Na terug te resorberen.

Is dus de terugresorptie van Na een actief proces, dit geldt voor het water maar ten dele. In de proximale tubuli en in de lis van Henle is de terugresorptie van het water passief, obligaats zegt HOMER SMITH, een gevolg van de resorptie van electrolyten, speciaal Na. In de distale tubuli heeft echter een actieve reabsorptie van water plaats, facultatief zegt HOMER SMITH, omdat deze reabsorptie onder invloed staat van het antidiuretisch hormoon van de hypofyse-achterkwab.

Met deze theorie is men inderdaad in staat vele waarnemingen betreffende de Na-uitscheiding te verklaren. De theorie legt het zwaartepunt op het glomerulusfiltraat. Veranderingen in het Na-gehalte daarvan, ongeacht door welke oorzaak, zouden veranderingen in de Na-uitscheiding tengevolge hebben. Maar zo eenvoudig is de zaak niet. BLACK zegt dan ook dat de theorie incompleet is, omdat alle waarnemingen er niet mee verklaard kunnen worden. Als voorbeeld noemt hij de volgende door hem zelf in samenwerking met anderen gedane proeven. Normale gezonde personen kregen gedurende enige dagen een zoutloos dieet en daarna spoot men hen een hypertonische zoutoplossing in. Hetzelfde werd gedaan met een controlegroep van personen, die een normaal dieet hadden. Alhoewel de zoutuitscheiding bij de proefpersonen langzaam toenam, werd toch nooit dezelfde hoge waarde bereikt als bij de controlepersonen, zelfs niet als bij de proefpersonen het Na-gehalte van het plasma hoger was dan bij de controlepersonen. Hiermee is aangetoond, dat het tubulaire reabsorptievermogen toeneemt wanneer men enige dagen een zoutloos dieet gebruikt. Vermoedelijk is dus het vermogen van de tubuli om Na terug te resorberen variabel, en niet gebonden aan een maximum capaciteit.

Ook injectie van desoxycorticosteronacetaat (DOCA) leidt tot daling van de Na-uitscheiding, terwijl de filtratie niet verandert.

We willen het bij deze voorbeelden laten en slechts vermelden dat er nog meer argumenten zijn, die er voor pleiten, dat de theorie van HOMER SMITH niet met alle geobserveerde feiten in overeenstemming is. Toch willen we de theorie niet voetstoots verwerpen, om de eenvoudige reden dat we geen andere hebben waarmee we alles kunnen verklaren. Wanneer we straks zien hoe samengesteld de hormonale beïnvloeding van de water- en zoutregulatie is, zal het duidelijk worden waarom het zo uiterst moeilijk is een theorie op te stellen, waarmee men alle feiten verklaren kan.

Voor zover de Na-uitscheiding bepaald wordt door de hoeveelheid Na, welke door de glomeruli gefiltreerd wordt, zijn er twee factoren die een belangrijke betekenis hebben:

1. veranderingen van het natriumgehalte van het plasma,
2. veranderingen van het plasmavolume.

De veranderingen van het natriumgehalte van het plasma geven op hun beurt identieke veranderingen van het glomerulusfiltraat en daarmee ook van de uitscheiding van Na.

Veranderingen van het plasmavolume leiden mogelijk tot veranderingen van de renale bloedstroom per tijdseenheid en daarmee tot veranderde glomerulusfiltratie.

Voor zover de natriumuitscheiding echter afhangt van het tubulaire reabsorptievermogen, is het veel moeilijker te beoordelen welke factoren belangrijk zijn.

Men heeft wel gemeend, dat het tubulaire reabsorptievermogen afhankelijk was van de stroomsnelheid van de urine. Bij een snelle stroom zouden de tubuluscellen te weinig er mee in contact komen en daardoor te weinig gelegenheid hebben voor reabsorptie. Wanneer dit zo zou zijn, moest men bij toestanden waarbij men een grotere stroomsnelheid door de nieren bevordert, zoals geschiedt bij het opwekken van een waterdiurese, een hoger keukenzoutgehalte van de urine vinden. In het algemeen is dat niet het geval. We willen dan ook aan het mechanisch effect van een versnelde urinestroom geen al te grote betekenis toekennen als oorzaak voor verminderde tubulaire reabsorptie van Na.

TRUETA en medewerkers schrijven aan de bloedsomloop door de nier een belangrijke betekenis toe. Deze onderzoekers hebben aan de hand van fraaie dierproeven, vooral bij konijnen en ratten, aannemelijk gemaakt, dat door bepaalde prikkels de bloedsomloop in de nier zeer belangrijke wijzigingen kan ondergaan; in die zin dat slechts weinig bloed meer naar de schors gaat en bijna al het bloed door het merg en het direct aan het merg grenzende schorsgebied, de corticomedullaire zone, stroomt. Als gevolg hiervan worden de glomeruli van het grootste deel van de schors onvoldoende, maar de dicht bij het merg gelegen glomeruli, de zogenaamde juxtamedullaire glomeruli, juist rijk van bloed voorzien.

Bij uitgebreid anatomisch onderzoek bleek nu aan TRUETA c.s. dat de juxtamedullaire glomeruli groter zijn en een veel wijder afvoerend vat hebben dan de overige glomeruli. Bij de laatstgenoemde komen de efferente arteriolen uit in het peritubulaire capillairnet, maar bij de juxtamedullaire glomeruli wordt verreweg het meeste bloed uit de efferente arteriolen zonder tussenschakeling van een capillairnet afgegeven aan de vasa recta, die op hun beurt ineens uitkomen in de venae arcuatae. Slechts een klein deel van het bloed uit de efferente arteriolen van de juxtamedullaire glomeruli stroomt in het peritubulaire capillairnet. Of anders uitgedrukt, het bloed afkomstig van de glomeruli die het dichtst bij het merg gelegen zijn, wordt in hoofdzaak afgevoerd via een arterioveneuze kortsluiting. Wanneer dus onder invloed van een prikkel de bloedsomloop in de nier verandert op de wijze als boven beschreven, zodat in plaats van de „grote”, de „kleine”

circulatie in werking komt, dan wordt het meeste bloed afgevoerd via de arterioveneuze shunt. Er zou ook verschil zijn tussen de corticale en de juxtamedullaire nefronen. De corticale nefronen zouden een groter convoluut van tubuli bezitten en het natrium beter kunnen resorberen dan de juxtamedullaire. Het aantal corticale nefronen is uiteraard ook veel groter dan het aantal juxtamedullaire. Het maakt dus voor de nierfunctie een groot verschil of het bloed de „grote” of de „kleine” circulatie volgt.

De inderdaad fraaie proeven van TRUETA worden thans overal in de literatuur genoemd en veelal gebruikt om bepaalde mechanismen bij de mens te verklaren. Men verliest daarbij echter uit het oog, dat de proeven van TRUETA dierproeven waren en dat hij de juistheid van de theorie bij de mens niet heeft aangetoond. HOMER SMITH heeft op deze theorie ernstig kritiek uitgeoefend en komt tot de conclusie dat dit mechanisme in het algemeen bij de mens geen rol speelt. Ook BLACK deelt de mening van HOMER SMITH.

Een factor die we niet zullen bespreken, maar die voor de natrium-regulatie door de nier toch stellig van belang is, is de wijze waarop de nier het zuur-base evenwicht regelt. PITTS met zijn medewerkers heeft hierop in een serie artikelen gewezen. We willen hiermee van de natrium-regulatie afstappen, maar zullen er nog op terug komen bij de bespreking van de hormonale invloeden. Vooruit lopende op wat we daarbij zullen zien, nemen we de uitspraak van BLACK over: „The mechanism of changes in tubulair handling of sodium is obscure”.

7. OVER DE FUNCTIES VAN HET ZOUT IN HET LICHAAM

De functies van het zout kan men als volgt aangeven:

1. Het verschaffen van een dusdanige osmotische druk dat isotonie met het celvocht blijft gehandhaafd. We hebben bij dit punt reeds stil gestaan.

2. Zowel het natrium- als het chloor-ion hebben een belangrijke betekenis bij de handhaving van het zuur-base evenwicht. We gaan hieraan voorbij.

3. Het helpen handhaven van een adequaat minuutvolume. Hierop heeft speciaal BORST de aandacht gevestigd. Wegens de belangrijke betekenis hiervan, zullen we hierbij eerst uitvoeriger stilstaan. Bij patiënten met ernstige maagbloedingen zag BORST een verhoogd ureumgehalte van het bloed, terwijl de urine geen of weinig keukenzout bevatte. In tegenstelling tot velen die meenden met een „uraemie par manque de sel” te doen te hebben, verklaarde hij de uraemie als gevolg van de afbraak en resorptie van grote hoeveelheden bloedeiwit in het maagdarmkanaal. De retentie van natrium en chloor en de meestal toegenomen uitscheiding van kalium, wilde hij in deze gevallen zien

als een deel van een regulatiemechanisme, dat er naar streefde de vulling van het arteriële systeem op peil te houden. Als deze veronderstelling juist was, moest hij dus ook keukenzoutretentie vinden wanneer het arteriële systeem door andere oorzaken onvoldoende gevuld was. En inderdaad zag hij, dat water en zout werden gereteneerd wanneer het volume van het circulerende bloed onvoldoende was, zoals bij grote bloedingen. Nam het bloedvolume toe, zoals na transfusies, dan nam ook de uitscheiding van water en zout weer toe; de wijze waarop het bloedvolume vermeerderd was had daarop geen invloed.

Hij kwam daarom tot de conclusie dat het lichaam het bloedvolume binnen bepaalde grenzen houdt, door de uitscheiding van water en zout via de nieren toe of af te laten nemen. Vervolgens stelde hij vast, dat ook wanneer het totale bloedvolume wel normaal was, maar de verdeling van het bloed in het lichaam abnormaal, zoals het geval is bij portale stuwing door levercirrhose, er toch water- en zoutretentie optrad. Bij portale stuwing wordt het hart onvoldoende van veneus bloed voorzien en dientengevolge wordt ook te weinig bloed weggepompt, zodat het minuutvolume daalt. Hij trok daaruit de conclusie dat een verminderd bloedvolume, via een daaruit voortspruitend verlaagd minuutvolume van het hart, aanleiding geeft tot water- en zoutretentie.

Hetzelfde zag hij wanneer het bloedvolume gedaald was door hypalbuminaemie, of wanneer het minuutvolume gedaald was door onvoldoende hartwerking, beide toestanden die veelal gepaard gaan met oedemen.

In al deze gevallen berust de water- en zoutretentie niet op nierziekte of op onvoldoende nierfunctie, maar zegt BORST, hier is een adaptatie van de nier aan de eisen van de circulatie. Hier is geen hypofunctie, maar juist een hyperfunctie van de nieren, met name is de tubulaire reabsorptie van water en zout verhoogd. Met andere woorden: het oedeem is hier geen gevolg van onvoldoende nierfunctie, maar de toestand die leidde tot oedeemvorming, leidt ook tot water- en zoutretentie door de nieren.

Omgekeerd gaat een verhoogd minuutvolume gepaard met een verminderde tubulaire reabsorptie van water en zout.

Volgens BORST zou het regulatiemechanisme de volgende gebeurtenissen oproepen:

stijging van het bloedvolume



stijging van de centrale veneuze druk



stijging van het minuutvolume



verhoogde uitscheiding van water en zout met de urine



daling van het bloedvolume.

Wanneer in eerste instantie een daling van het bloedvolume ontstaat, dan verloopt de reeks met het tegenovergestelde effect. We zien dus dat bij de mens, ondanks grote verschillen in opneming van water en zout, het extracellulaire vochtvolume met het bloedvolume, de centrale veneuze druk en het minuutvolume allen binnen bepaalde grenzen worden gehouden.

Het natrium en het chloor worden zoveel mogelijk in equivalente hoeveelheden geretineerd of uitgescheiden. Wanneer een van deze electrolyten onvoldoende aanwezig is, wordt toch het andere onafhankelijk hiervan geretineerd of uitgescheiden; daarom kunnen zowel gestegen als gedaalde natrium- en chloorspiegels in het bloed voorkomen.

VIERSMA neemt aan dat het gunstige effect van zoutloos dieet bij patiënten met hypertensie moet worden toegeschreven aan een vermindering van het extracellulaire vocht en van het bloedvolume, hetgeen leidt tot een verminderd minuutvolume.

Ziet BORST dus een zogenaamde forward failure (in de uitgebreidste zin van het woord en geen acht er op gevend of een insufficiënte bloedvoorziening dan wel een ziek hart er aan ten grondslag ligt) als oorzaak voor de water- en zoutretentie, moeilijker is deze retentie te verklaren bij ernstig zieke patiënten met peritonitis of met andere uitgebreide ontstekingsprocessen, waarbij echter een adequate circulatie gehandhaafd blijft. Ter verklaring heeft hij nu ingevoerd het begrip „relatieve forward failure”: het minuutvolume dat volgens objectieve maatstaven wel normaal is of zelfs verhoogd, is toch nog te klein om in het onderhavige ziektegeval te kunnen voldoen aan de verhoogde vraag naar zuurstof die het ziekteproces met zich meebrengt (verhoogde stofwisseling). De water- en zoutretentie bij de relatieve forward failure moet dus gezien worden als een poging van het lichaam om het minuutvolume tot het uiterste op te voeren, teneinde zoveel mogelijk tegemoet te komen aan de eisen die de verhoogde stofwisseling stelt.

Hoe fraai men met deze theorie ook vele geobserveerde feiten verklaren kan, BORST geeft toe dat hij niet in staat is alles er mee te verklaren, en zegt dan ook „that in the maintenance of an adequate cardiac output the regulation of the excretion of water- and sodiumchloride is only one of many factors, but an important one”. Natuurlijk schrijft hij ook aan hormonale invloeden een belangrijke betekenis toe.

Gezien de wijze waarop de nier de water- en zoutretentie reguleert, teneinde een adequaat minuutvolume te handhaven, zou men verwachten dat aan de glomerulusfiltratie in hoofdzaak het regelend mechanisme moet worden toegeschreven. MERRILL en CARGILL, MOKOTOFF c.s. en anderen staan dan ook op dit standpunt. BORST is echter van mening dat dit niet het geval is. Niet via de glomerulusfiltratie, maar door middel van wijziging in de tubulaire reabsorptie van water en zout handhaaft de nier volgens hem het minuutvolume.

8. OVER DE SOORTEN VAN DIURESE EN HUN BETEKENIS

BORST en medewerkers hebben vastgesteld dat bij de mens drie verschillende typen van diurese mogelijk zijn:

1. de waterdiurese,
2. de zoutsolutiediurese,
3. de ritmische diurese.

ad. 1. Een waterdiurese kan worden opgewekt door het drinken van water. VERNEY stelde vast dat hierdoor als het ware een tijdelijke diabetes insipidus wordt opgeroepen, die op de volgende wijze tot stand komt:

Het opgenomen water doet de concentratie van electrolyten in het bloed dalen. Hierdoor wordt via bepaalde osmoreceptoren in het gebied van de hypothalamus de achterkwab van de hypofyse zodanig beïnvloed, dat de afscheiding van antidiuretisch hormoon vermindert. De nier reageert hierop met een verhoogde uitscheiding van water, terwijl de electrolyten Na, Cl en K ternauwernood worden uitgescheiden.

Omgekeerd zal, wanneer men dorst lijdt, de electrolytenconcentratie in het bloed stijgen, waardoor de hypofyse-achterkwab geprikkeld wordt tot vermeerderde afscheiding van antidiuretisch hormoon, zodat minder urine geproduceerd wordt. De hypofyse-achterkwab beïnvloedt misschien de uitscheiding van water en electrolyten in tegenovergestelde richting.

Volgens BLOMHERT kan een waterdiurese behalve door een daling van de electrolytenconcentratie van het bloed, ook veroorzaakt worden door een vergroting van het bloedvolume (zoals na het opnemen van zoutoplossingen), of door een vergroting van het minuutvolume.

De waterdiurese is een snelle reactie van de nier, dienend voor osmoregulatie van het extracellulaire vocht. Deze diurese begint reeds ongeveer 15 minuten na water drinken en meestal is al het gedronken water reeds na enige uren geëlimineerd. Vermindering van de terugresorptie van water staat hier voorop. BLOMHERT meent dat een andere functie van deze diurese is: het snel ontlasten van een ontoereikende circulatie.

Het zij hier opgemerkt, dat de afscheiding van antidiuretisch hormoon door de hypofyse-achterkwab ook beïnvloed kan worden door andere niet osmotische prikkels. Hiervan zullen we er enkele noemen die bij de zwangerschapsintoxicatie of de behandeling daarvan betekenis kunnen hebben.

a Inspanning, speciaal wanneer die samengaat met emotie (baring), geeft een remming van de waterdiurese.

RYDIN en VERNEY maakten in dierproeven aannemelijk dat bij de

combinatie van spierarbeid en emotie, de laatste de diurese het meest opvallend remt. Deze remming komt overeen met de diurese-remming door pituitrine. Alhoewel deze onderzoekers bij bepaalde emoties een remming van de diurese zagen, wil dit natuurlijk niet zeggen dat iedere emotie hiermee gepaard gaat.

b Aan verschillende geneesmiddelen en narcotica wordt een anti-diuretische werking toegeschreven. Als zodanig noemen we: morfine, ether, dolantine en de barbituraten.

ad. 2. De zoutsolutiediurese ontstaat na het opnemen van een isotonische zoutoplossing, zoals het eten van soep. Hierdoor verandert de osmotische druk van het bloedplasma niet, maar wel neemt het bloedvolume toe (en ook de hoeveelheid interstitieel vocht) en stijgt de veneuze druk. Het gevolg is dat het minuutvolume van het hart stijgt, hetgeen er toe leidt, dat de nieren meer water en zout uitscheiden, terwijl de kaliumuitscheiding weinig verandert.

De zoutsolutiediurese of circulatoire diurese is een trage reactie van de nier, welke dient om het volume van het extracellulaire vocht te reguleren. Terwijl de uitscheiding van gedronken water slechts enkele uren duurt, heeft het lichaam voor het elimineren van een opgenomen zoutoplossing, volgens BORST en BLOMHERT, meestal één of meer dagen nodig.

De zoutsolutiediurese wordt vaak voorafgegaan door een meer of minder uitgesproken waterdiurese. Deze diurese is dus, zoals BLOMHERT vond, vaak difasisch. De initiële waterdiurese is een snelle reactie, waarbij soms van alle urinebestanddelen meer wordt uitgescheiden, tengevolge van een gestegen glomerulusfiltratie. Maar dit laatste is geen regel. Daarop volgt de langzame reactie, die berust op vermindering van de terugresorptie van water, Na en Cl.

De initiële waterdiurese kan in sommige gevallen zeer duidelijk aanwezig zijn, in andere gevallen geheel ontbreken. Ook de tweede, de langzame fase, kan soms ontbreken; dit is vooral 's nachts het geval. BLOMHERT vond, dat bij normale mensen de waterdiurese 's nachts vermindert en de zoutsolutiediurese bijna geheel ophoudt.

De zoutsolutiediurese zou men kunnen noemen: „een uitscheiding van extracellulair vocht”. Zonder dit mechanisme zou soep eten voor de mens levensgevaarlijk zijn (BORST).

ad. 3. Van de ritmische diurese heeft men lang de betekenis niet begrepen. Tegenwoordig weet men echter dat, dank zij dit mechanisme, een gezond mens de nacht ongestoord in bed kan doorbrengen, zonder noemenswaardige last te hebben van nycturie, terwijl toch overdag water en zout voldoende worden uitgescheiden. De ritmische diurese waarborgt dus de nachtrust door gedurende de nachtelijke uren water en electrolyten te retineren, terwijl overdag de ontstane „achterstand” wordt ingehaald.

Dit diuresetype onderscheidt zich van de beide andere, doordat hier overdag behalve water, Na en Cl, ook K in veel grotere hoeveelheid wordt uitgescheiden. Hier heeft dus „uitscheiding plaats van extracellulair- en intracellulair vocht”, zo zou men kunnen zeggen. Ook deze regulatie heeft hoofdzakelijk plaats via terugreorptie door de tubuli en niet door verandering van de glomerulusfiltratie.

BORST vond in de zomer tussen 6 en 12 uur 's morgens een maximale diurese, en tussen 21 uur en 3 uur 's nachts een minimale diurese, bij op bed liggende patiënten.

De water- en K-uitscheiding vond hij 's nachts ongeveer 50%, die van Na en Cl slechts 33%, van de hoeveelheid op het midden van de dag. Het bleek ook dat in de winter de perioden van maximale en minimale diurese naar een wat later tijdstip verschoven.

Een volkomen ontbreken van het 24-uurs ritme zag hij alleen bij patiënten met ernstige circulatiestoornissen, maar ook dan was toch 's nachts de retentie van water, Na en Cl het grootst.

Reeds in 1937 wees GERRITSEN er op, dat bij normale personen bij bedrust 's nachts vaak een waterdiurese ontstaat. Later toonde hij aan dat de ritmische diurese meer onder invloed staat van licht en duister-nis, dan onder invloed van de tijd van het etmaal.

De enig juiste wijze om het 24-uurs ritme na te gaan, is de proefpersoon geheel plat te bed te leggen en hem met grote regelmaat een constant dieet (het ritmedieet) te laten gebruiken (dag en nacht om de drie uur).

Over de wijze waarop het 24-uurs ritme wordt geregeld tast men nog in het duister. In dit verband wordt wel een betekenis toegekend aan de bijnierschors. MAJOOK deelde mee dat bij de ziekte van Addison, bij het syndroom van SHLEHAK en bij anorexia nervosa soms een vertraagd of omgekeerd ritme wordt waargenomen en dat dit te corrigeren is met ACTH of cortison. In hoofdstuk IV zullen we zien dat wij ook enkele malen een omgekeerd ritme waarnamen bij zwangeren met toxemie.

Een belangrijke invloed op de uitscheiding van water en elektrolyten wordt uitgeoefend door de houding en de beweging van de patiënt. Men weet al lange tijd, dat de diurese in staande houding en bij beweging geringer is dan bij rust in liggende houding; ook weet men dat het minuutvolume van het hart in staande houding kleiner is dan in liggende houding. De meeste onderzoekers die de invloed van houding en beweging op de diurese nagingen, hebben volgens BORST daarbij echter onvoldoende rekening gehouden met het 24-uurs ritme, hetgeen tot verkeerde conclusies leidde.

TEN HOLT vond, dat bij geheel identieke circulatieveranderingen de ene patiënt reageert met een zoutsolutiediurese en de andere met een difasische diurese. Aan de hand van een onderzoek bij gezonde personen vond hij, dat de wateruitscheiding na opstaan sterk afneemt,

de Na- en Cl-uitscheiding minder sterk afneemt en de K-uitscheiding nauwelijks verandert. Hetzelfde vond hij bij patiënten met de ziekte van ADDISON, hetgeen doet vermoeden dat de bijnierschorshormonen hierin geen betekenis hebben. Er zijn dus blijkbaar twee factoren die elkaar tegenwerken:

1. het normale 24-uurs ritme geeft neiging tot oligurie 's nachts met retentie van Na en Cl.
2. de circulatieverandering als gevolg van de liggende houding in rust geeft neiging tot polyurie 's nachts, met uitscheiding van Na en Cl.

Het zal nu van de omstandigheden afhangen wie wint!

BORST en BLOMHERT menen dat bij alle drie de diuresetypen het veranderde tubulaire reabsorptievermogen het regulerend mechanisme bij uitstek is. Hun belangrijkste argument daarvoor is, dat de uitscheiding van het endogene creatinine bij hun experimenten nagenoeg constant bleef. We vermeldde reeds op blz. 15 dat ook aan de uitscheiding van het endogene creatinine betekenis wordt toegekend bij de beoordeling van de glomerulusfiltratie. Daarnaast speelt bij de zoutsolutiediurese waarschijnlijk wel de glomerulusfiltratie soms een rol. (BORST, BLOMHERT)

BORST noemt de drie typen van diurese homeostatische mechanismen, hetgeen zeggen wil, dat een afwijking van het normale een reeks reacties oproept, waardoor het herstel van de normale toestand weer bevorderd wordt.

9. OVER ENKELE ABNORMALITEITEN VAN DE WATER- EN ZOUTHUSHOUDING

Abnormaal verlies van Na met de urine zou men verwachten bij ernstige nieraandoeningen. Echter bij chronische nierziekten met polyurie, waarbij de nierfunctie sterk verminderd is, vindt men slechts zelden een verminderde tubulaire reabsorptie van Na. Nierziekten zijn dan ook doorgaans niet de oorzaak van abnormaal Na-verlies.

Bekend is het Na-verlies via de urine bij de ziekte van ADDISON. Het meest voorkomend is echter het Na-verlies met de urine bij bepaalde vormen van polyurie, met name bij osmotische diurese. Deze vaak gebruikte term osmotische diurese is misleidend, omdat het niet de osmotische druk is van de geproduceerde urine die de diurese veroorzaakt, maar de osmotische weerstand die geboden wordt aan de passieve reabsorptie van water in de proximale tubulus en in de lis van HENLE. Deze osmotische weerstand wordt geboden door de opgeloste stoffen zoals electrolyten en glucose. Komen deze stoffen in meer dan normale hoeveelheid in de urine, dan verhinderen ze de terugresorptie van water en er ontstaat polyurie. De urine behoeft bij osmotische diurese niet geconcentreerd te zijn, zoals men op grond van

de benaming misschien zou menen. Een voorbeeld van deze diurese is de polyurie bij diabetes. In tegenstelling tot de waterdiurese waarbij Na wordt geretineerd, staat de osmotische diurese waarbij wel Na wordt uitgescheiden. In de kliniek wordt hiervan soms gebruik gemaakt en we noemen slechts het toedienen van hypertonische glucose-oplossingen aan patiënten met pre-eclampsie en eclampsie, waarbij meestal tijdelijk de urineproductie toeneemt en behalve water ook meer Na wordt uitgescheiden. Zure zouten, zoals ammoniumchloride, bevorderen in feite ook een osmotische diurese, al komen hier nog andere factoren bij ter sprake. Wij geven er de voorkeur aan, om in plaats van de misleidende term osmotische diurese, te spreken van zoutsolutiediurese. Wanneer we iemand een hypertonische oplossing betrekkelijk snel intraveneus inspuiten, zal het gevolg zijn, dat enige tijd vocht uit de extravasculaire ruimte in de vaatbaan aangetrokken wordt. Het bloedvolume zal daardoor toenemen. De toeneming van het minuutvolume daarna, zal volgens BORST gevolgd worden door een verhoogde uitscheiding van water en zout door de nieren.

Een te veel aan natrium ziet men al evenmin bij verhoogde Na-opneming als men Na-gebrek ziet bij verminderde opneming. Wanneer men door een verhoogde opneming per os een te veel aan Na in het lichaam zou willen bewerken, zou in korte tijd een zo grote hoeveelheid opgenomen moeten worden, dat daardoor braken of diarrhoe zou ontstaan. Vermoedelijk is het snel intraveneus toedienen van zoutsolutie de enige wijze waarop verhoogde opneming van Na zal kunnen leiden tot een te hoge zoutspiegel. En het is nog de vraag of het zelfs op die manier zou lukken bij gezonde personen.

Hieruit volgt volgens BLACK, dat we de oorzaak voor te veel aan Na moeten zoeken in verminderde uitscheiding. Daar normaliter de Na-uitscheiding via zweet en darmkanaal gering is, moet dus de hoofd oorzaak voor te veel aan Na gelegen zijn in een verminderde uitscheiding door de nieren. Dit impliceert natuurlijk niet dat de nierfunctie zelf verminderd moet zijn, maar de oorzaak kan ook elders gelegen zijn, zodat de nieren secundair Na retineren.

Enkele punten uit de indeling van BLACK zoals we die vermeldde op blz. 14 willen we wat uitvoeriger bespreken in verband met de problemen van de zwangerschapsintoxicatie.

Natriumgebrek zonder watergebrek

Dit syndroom werd door ROWNTREE waterintoxicatie genoemd. Het komt zelden spontaan voor, omdat te kort aan Na van nature al aanleiding geeft tot wateruitscheiding. Het komt alleen voor wanneer de pogingen van het lichaam om de Na-concentratie te handhaven door water uit te scheiden, met alle kracht worden tegen gegaan door geforceerde wateropneming.

Het is praktisch onmogelijk waterintoxicatie te veroorzaken bij personen die niet aan Na-gebrek lijden, want de tijdelijk verminderde concentratie van de electrolyten zal tot gevolg hebben dat minder antidiuretisch hormoon wordt geproduceerd (VERNEY). De op deze wijze opgewekte waterdiurese zal de abnormale hoeveelheden water weer verwijderen.

Alhoewel een verlaagde concentratie van Na in het plasma essentieel is voor het syndroom, is de verdediging van het lichaam er tegen zo groot, dat een sterk verlaagde concentratie maar zelden voorkomt. Deze verdediging is afwezig bij patiënten met anurie of ernstige oligurie, zegt BLACK. Verreweg de meeste auteurs wijzen op het gevaar van te veel water bij patiënten met anurie (BULL C.S., LINDEBOOM, MEIJLER, BETIST en vele anderen). Het valt daarbij echter op, dat bij de argumentering aan het begrip waterintoxicatie vaak te kort gedaan wordt. Doorgaans wijst men alleen op het gevaar van longoedeem.

De verschijnselen van waterintoxicatie zijn: anorexie, misselijkheid, apathie, slapte, spiertrekkinkjes en zelden convulsies of coma. De verschijnselen verdwijnen onmiddellijk na het toedienen van zoutoplossing (WEIR C.S.), hetgeen er voor pleit dat natriumgebrek een belangrijke betekenis heeft in de pathogenese van het ziektebeeld.

Op grond van de verminderde extracellulaire vochtconcentratie mag men verwachten, dat bij waterintoxicatie het water zich vooral in de cellen begeeft. Inderdaad vonden EICHELBERGER en ROMA bij honden met dit ziektebeeld het water intracellulair. Daar bij pre-eclampsie en eclampsie in het algemeen geen natriumgebrek aanwezig is, zal men waterintoxicatie daarbij niet spoedig behoeven te verwachten. Wanneer men echter de er mee samengaande anurie of oligurie met veel water zou behandelen, zou men theoretisch met het ontstaan van waterintoxicatie rekening moeten houden.

Te veel natrium met te veel water

Deze toestand is bekend als algemeen oedeem. Daar een overmaat van Na, zoals al ter sprake kwam, in hoofdzaak berust op een verminderde uitscheiding door de nieren, kan het geen verwondering wekken dat Na-retentie meestal beschouwd wordt als de primair oorzakelijke factor in het ontstaan van algemeen oedeem. Evenals Na-verlies aanleiding geeft tot waterverlies, zo leidt ook Na-retentie tot waterretentie, omdat het lichaam tracht de normale extracellulaire concentratie te handhaven.

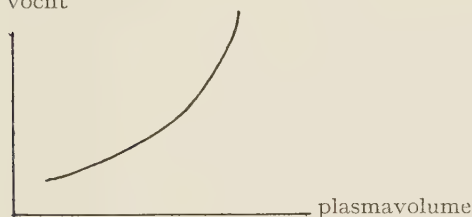
Stijging van de osmotische druk wordt tegengegaan door waterretentie. Gewichtsvermeerdering en ontstaan van oedeem bewijzen dat waterretentie inderdaad heeft plaats gehad en verminderde urineproductie kan er het gevolg van zijn. Maar wanneer bij Na-retentie de wateropneming beperkt wordt, zal het water

dat nodig is om de normale concentratie te handhaven, aan de cellen onttrokken worden. Er ontstaat dan celdehydratie terwijl toch oedeem kan ontstaan. Het gewicht neemt dan niet toe, terwijl als regel wel een flinke oligurie ontstaat.

De verschijnselen van te veel Na met te veel water, dus van een toeneming van het volume van het extracellulaire vocht zijn: snelle gewichtstoename met vaak een gevoel van beklemdheid en niet meer passen van de kleren. Soms wordt de stem hees, de oogleden zwellen en er kan dyspnoe d'effort ontstaan. Bij objectief onderzoek hangen de bevindingen af van het feit, of de toeneming van het volume van het extracellulaire vocht gepaard gaat met een evenredige toeneming van het bloedvolume. Heel vaak is dit niet het geval.

GERBRANDY neemt het volgende verband aan tussen het extracellulaire vocht- en het bloedplasmavolume:

Hoeveelheid
extracellulair
vocht



Bij gelijkmatige toeneming van het extracellulaire vocht neemt het plasmavolume steeds minder toe en bij gelijkmatige afneming van het extracellulaire vocht neemt het plasmavolume steeds sterker af.

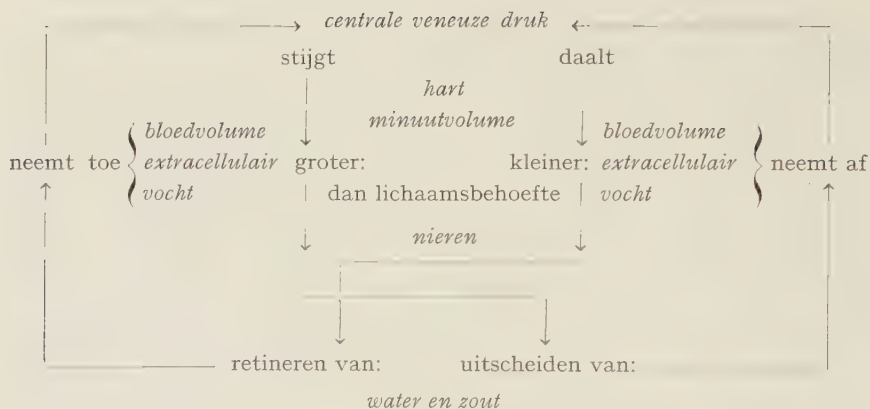
Maar het plasmavolume hangt stellig niet alleen af van de hoeveelheid extracellulair vocht. Diverse andere factoren zijn mede van invloed (GERBRANDY):

De weefseldruk speelt een belangrijke rol, verwijding of vernauwing van arteriolen en venulae eveneens. Ook de centrale veneuze druk is een factor van betekenis.

Een verhoogde centrale veneuze druk geeft aanleiding tot een verhoogd minuutvolume en de cirkelgang van BORST, die we zagen op blz. 19.

In het volgende schema (blz. 28), dat we ontleen aan MOLHUYSEN, wordt deze cirkelgang op zeer duidelijke wijze voorgesteld.

Veranderingen in de capillaire druk tengevolge van spierwerking zijn ook van betekenis, in die zin, dat gedurende spierwerking de druk in de capillaren van de werkzame spieren verhoogd is, waardoor vocht buiten de vaatbaan komt en het bloed indikt. Deze bloedindikking ziet men bij spierarbeid (baring!), convulsies, emoties enz. Ook bij overgang van de liggende in de staande houding treedt bloedindikking op (dus daling van het plasmavolume).



Schematische voorstelling van de wederzijdse afhankelijkheid der circulatie en uitscheiding van water en zout door de nieren. Hierbij is uitgegaan van een evenwichtstoestand in de opneming en uitscheiding van water en zout.

Tenslotte is ook de totale hoeveelheid eiwit in de bloedbaan zeer belangrijk. Na toevoer van eiwit aan de bloedbaan neemt het plasmavolume toe en na onttrekking van eiwit neemt het plasmavolume af. Maar ook het omgekeerde is het geval: bij afneming van het plasmavolume door diverse oorzaken neemt ook de hoeveelheid eiwit af.

Wanneer door drinken of door infusie het plasmavolume stijgt, kan reeds na één tot twee uur worden vastgesteld, dat belangrijke hoeveelheden eiwit de bloedbaan zijn binnengestroomd. Deze eiwittoevoer kan bij bloedverduunning wel 24 uur aanhouden. Zo zagen ELKINTON c.s. bij de toediening van 5% glucose-oplossing aan honden waarbij de nieren waren verwijderd, dat de totale hoeveelheid eiwit steeg overeenkomstig de toeneming van het plasmavolume. Toeneming van het plasmavolume door hydratie gaat volgens GERBRANDY in het algemeen gepaard met toeneming van de hoeveelheid eiwit. Hij geeft ook voorbeelden uit de literatuur, dat gedurende iso- en hypertonische zout- en glucose-infusen bij mensen en proefdieren, de totale hoeveelheid eiwit in de bloedbaan toenam.

Men ziet dus dat een verandering van het volume van het extracellulaire vocht een hele reeks gebeurtenissen oproept. Het zal duidelijk zijn dat te veel natrium met evenredig te veel water een belangrijke betekenis heeft bij de zwangerschapstoxicose.

Te veel natrium zonder te veel water, „watergebrek” (MARRIOTT)

Watergebrek ontstaat wanneer door te veel Na de concentratie van het extracellulaire vocht verhoogd is, en de opneming van water onvoldoende om deze verhoogde concentratie te nivelleren. Het syndroom

kan al opgeroepen worden wanneer alleen de opneming van water onvoldoende is, of het verlies te groot, zodat er onvoldoende water overblijft voor de urineproductie. Dan wordt Na gereteneerd en de spiegel er van in het bloed kan stijgen. (MC CANCE c.s.) Ja, het syndroom kan zelfs al in volle uitgebreidheid ontstaan, wanneer het lichaam Na te kort heeft en wel wanneer maar het watergebrek het Na-gebrek overtreft. Via een verhoogde afscheiding van hypofysair antidiuretisch hormoon zal het lichaam het watergebrek trachten tegen te gaan.

Bij de waterdeficiëntie wordt het gebrek gelijkmatig over het extracellulaire en intracellulaire vocht verdeeld. Het waterverlies begint wel extracellulair, maar de stijging van de concentratie die daarvan het gevolg is, maakt dat water aan de cellen onttrokken wordt.

Wat de klinische verschijnselen betreft staat dorst voor op. Het gewichtsverlies is evenredig aan het waterdeficit. De bekende tekenen van uitdroging zullen veelal aanwezig zijn, zoals: droge slijmvliezen, kloofjes in de droge lippen, soms moeilijk spreken door droge stembanden, lichte tot matige temperatuurverhoging. Van de zijde van het centrale zenuwstelsel zien we: rusteloosheid, maniaaal gedrag, verwarring, hallucinaties en soms zelfs delirium. MOYER en BLACK noemen convulsies en coma er niet bij, SCHEMM daarentegen wel. Van de kant van hart en vaten ziet men dikwijls tachycardie en in ernstige gevallen een gedaalde bloeddruk.

Het Na-gehalte van het plasma is meestal verhoogd, hetgeen niet wil zeggen dat er te veel Na is: het sluit zelfs Na-gebrek niet uit. Het bewijst alleen dat het waterdeficit groter is dan het Na-deficit. De concentratie van de serumeiwitten neemt vaak toe en het ureumgehalte van het bloed eveneens. Het aantal rode bloedcellen en de haematocrietwaarde kunnen verhoogd zijn. De hoeveelheid geproduceerde urine per 24 uur is gering, het soortelijk gewicht hoog en het gehalte aan zout en ureum eveneens. Eiwit, erythrocyten en cilindres zijn vaak in de urine aantoonbaar.

Het zal duidelijk zijn dat dit syndroom ook betekenis kan hebben bij pre-eclampsie en eclampsie.

We zijn er steeds van uitgegaan, dat tussen alle vloeistofbasins van het lichaam osmotisch evenwicht heerst. Ruwweg zal dat ook wel het geval zijn en die therapie, welke er op uit is het gestoorde osmotische evenwicht te herstellen, heeft op de toestand van de patiënt gewoonlijk gunstige invloed. Maar dit is geen bewijs, dat we tot de kern van de zaak zijn doorgedrongen. ROBINSON heeft gedemonstreerd dat de osmotische druk in de cellen wel degelijk veel hoger kan zijn dan er buiten, door actieve wateruitscheiding door die cellen, maar alleen onder aerobe omstandigheden. Wordt het aerobe celmetabolisme gestoord door anoxie dan gaat juist water de cel binnen.

10. OVER DE HORMONALE INVLOEDEN

Teneinde hierover in het kort een zo duidelijk mogelijk overzicht te geven, willen we verschillende klieren met interne secretie, wat betreft hun invloed op de water- en zouthuishouding, de revue laten passeren. We zullen daarbij voorbijgaan aan zeer veel experimenten met proefdieren, omdat hetgeen voor proefdieren geldt, lang niet altijd bij de mens van toepassing is. Bovendien zijn de omstandigheden in de dierproef vaak verre van fysiologisch en men zou een fout begaan, wanneer men uit onfysiologische toestanden bij dieren conclusies zou trekken omtrent de normale toestand bij de mens. Dit blijkt ook wel daaruit, dat een groot aantal onderzoekingen tot conclusies heeft geleid, die lijnrecht met elkaar in tegenspraak zijn. We zullen ons daarom beperken tot hetgeen door de meeste auteurs wel als vaststaand wordt aangenomen en tot datgene dat naar onze indruk een suggestie in de goede richting geeft.

a. De Hypofyse-achterkwab

Het is reeds lang bekend, dat door de achterkwab van de hypofyse het pituitrine wordt afgescheiden. Dit pituitrine kan langs chemische weg in twee componenten gescheiden worden: het pitressine of vasopressine en het pitocine of oxytocine. Het pitressine verhoogt de bloeddruk en heeft antidiuretische werking, het pitocine bevordert de baarmoedercontracties. Of hier nu van één of van twee hormonen sprake is willen we buiten beschouwing laten, omdat dit voor ons betoog niet van belang is. De pitressinefractie, dus het hypofysair antidiuretisch hormoon, wordt veelal kortweg genoemd ADH en we zullen ons ook aan deze term houden. We zijn dit hormoon reeds „tegengekomen” toen we de theorie van VERNEY noemden (blz. 21). De meest belangrijke werking van het ADH is het bevorderen van reabsorptie van water in de distale niertubuli; misschien paart zich hier nog aan een verhoogde uitscheiding van natrium en chloor, maar dit laatste is minder zeker dan het eerste.

Wie over de waterdiurese nader georiënteerd wil zijn, verwijzen we naar het proefschrift van BLOMHERT. Alleen enkele van de daarin vervatte conclusies geven we hier weer:

De korte latente fase tussen water drinken en diurese is typisch voor de waterdiurese. De passage van water door het maagdarmkanaal gaat snel en de resorptie eveneens, zodat de tijdsduur tussen de waterbelasting van de weefsels en het begin van de diurese in hoofdzaak verantwoordelijk is voor de duur van de latentietijd (circa 15 min.). Subcutaan toegediend water wordt meestal niet zo snel geresorbeerd als gedronken water. Na water drinken volgt een daling van de osmotische druk van het bloedplasma, maar een bloedverduunning en dus een vergroting van de circulerende hoeveelheid bloed van enige

betekenis blijft achterwege. Wel ontstaat er een verdunning van de totale hoeveelheid extracellulair vocht. Pas als deze verdunning een zekere graad heeft bereikt, gaat de nier het overvloedige water verwijderen.

De uitscheiding van Na, Cl en K loopt onafhankelijk van de wateruitscheiding. In de eerste portie urine is de totale uitscheiding van Na, Cl en K meestal iets toegenomen, in de latere porties echter afgenomen. Deze diurese is het gevolg van verminderde tubulaire reabsorptie. De glomerulusfiltratie kan wel toenemen of zelfs afnemen maar er is geen relatie tussen glomerulusfiltratie en diurese.

Veelal neemt men aan dat het ADH behalve waterretentie ook keukenzoutuitscheiding bevordert, doch dat laatste is geenszins zeker.

Het objectieve onderzoek wordt zeer bemoeilijkt door het feit, dat het tot op heden niet mogelijk is gebleken ADH chemisch aan te tonen, terwijl de biologische methoden niet voldoende nauwkeurig zijn. Bij „normale” mensen worden geen aantoonbare hoeveelheden ADH in de urine gevonden. Dat is wel het geval bij hen die aan watergebrek lijden (TAYLOR en NOBLE).

Nog moeilijker is het inzicht geworden sinds HELLER bij ratten twee verschillende antidiuretische stoffen in het serum kon aantonen, waarmee dus het probleem aan de orde is gekomen welke antidiuretische stof van hypofysaire oorsprong is.

Vanzelfsprekend staat de afscheiding van ADH niet alleen onder invloed van de reeds besproken factoren (blz. 21), maar zullen ook de overige klieren met interne secretie meer of minder de neurohypofyse beïnvloeden. Echter naast deze hormonale betekenis voor de ADH-produktie, wordt ook het lot van het reeds geproduceerde ADH vermoedelijk mede hormonaal bepaald. BIRNIE c.s. vonden namelijk dat ADH, of althans een soortgelijke stof, in het lichaam opgehoopt blijft na adrenalectomie.

LOCKETT vond bij de teef bovendien een toegenomen gevoeligheid voor ADH na adrenalectomie.

EVERSOLE c.s. hebben aangetoond dat in normaal leverweefsel een enzymstelsel aanwezig is dat ADH inactiveert. De waterretentie bij diffuse leverziekten zou daarom het gevolg kunnen zijn van verminderde inactivering van het ADH door het zieke leverweefsel.

BIRNIE heeft de volgende hypothese opgesteld: De lever is het orgaan waar het circulerende ADH wordt afgebroken. Deze afbraak wordt veroorzaakt door een enzymstelsel. De activiteit van dit enzymstelsel is afhankelijk van een normale functie van de bijnierschors.

Waterretentie zou dus op drie wijzen door ADH veroorzaakt kunnen worden:

- 1e. door hogere ADH produktie,
- 2e. door toegenomen gevoeligheid voor ADH,
- 3e. door verminderde afbraak van ADH.

b. De Hypofyse-voorkwab

Reeds lang heeft men vermoed dat ook aan de voorkwab van de hypofyse een betekenis voor de diurese moest worden toegekend. Om deze betekenis na te gaan heeft RICHTER bij ratten totale en partiële hypofysectomieën verricht. Bij totale hypofysectomie zag hij wel een matige diabetes insipidus ontstaan, doch deze was slechts van tijdelijk karakter. Werd de achterkwab geheel en de voorkwab partiël verwijderd, dan ontstond een volledig ontwikkelde permanente diabetes insipidus.

Daar het typische beeld van diabetes insipidus blijkbaar alleen gezien wordt wanneer de voorkwab kan functioneren, wordt door velen aangenomen dat de hypofyse-voorkwab een diuretische werking heeft.

Als dit zo is, zijn er in principe slechts twee mogelijkheden:

- a. De hypofyse-voorkwab scheidt zelf een diuretisch hormoon af. Tot op heden is dit echter niet aangetoond.
- b. Door stimulering van andere klieren met interne secretie (de gebruikelijke werkwijze van de voorkwab) wordt indirect de diurese bevorderd.

Het is voor de hand liggend dat de laatste mogelijkheid de meeste aanhangers heeft. Via het ACTH zou de bijnier en via het thyreotroop hormoon zou de schildklier „ingeschakeld” kunnen zijn voor de diurese, om van de andere klieren nog maar niet te spreken.

c. De Schildklier

Meestal wordt aangenomen dat het schildklierhormoon een diuretische werking heeft.

In het midden latend op welke wijze de schildklier een aandeel heeft in het opwekken van de diurese, stellen we slechts vast dat er althans ten dele een indirecte werking moet zijn, omdat schildklierpreparaten bij uitstek de circulatie beïnvloeden.

d. De Bijnier

De betekenis van het *bijniermerg* voor de diurese is in dierproeven wel onderzocht (GAUNT c.s.). Het schijnt dat adrenaline water- en zoutuitscheiding kan bevorderen. Deze zoutsolutiediurese kan echter in feite wel weer het gevolg zijn van een veranderde circulatie. Vermoedelijk is onder normale omstandigheden de betekenis van het adrenaline voor de water- en zouthuishouding niet groot, althans niet langs directe weg. Langs indirecte weg is het wel mogelijk dat adrenaline invloed doet gelden. Het is immers bekend dat adrenaline de ACTH-afscheiding door de hypofyse-voorkwab stimuleert en dat het ACTH op zijn beurt de bijnierschors prikkelt (LONG).

Hiermee zijn we dan gekomen op de betekenis van de *bijnierschors* voor de water- en zouthuishouding, het orgaan dat, zoals BLOMHERT het uitdrukt, „bij uitstek aanleiding schijnt te geven tot het ontwerpen van veel omvattende doch meestal weinig gefundeerde theorieën”. De uitgebreide literatuur die handelt over de betekenis van de *bijnierschors* voor de waterdiurese, kenmerkt zich volgens hem door denkfouten.

Het wordt thans wel algemeen aanvaard dat onder invloed van ACTH of corticotrophine, de *bijnierschors* een of meer hormonen produceert. In het midden latend welke hormonen onderscheiden moeten worden, de betekenis van de *bijnierschors* voor de water- en zouthuishouding is onmiskenbaar. Daar is allereerst het bekende feit, dat de patiënt met de ziekte van ADDISON te veel zout via de nieren verliest, doch toegediend water onvoldoende uitscheidt. Dit laatste wordt vaak als een gevolg van te weinig schorshormonen opgevat, maar dat is vermoedelijk onjuist. De verhoogde keukenzoutuitscheiding leidt tot bloedindikking en verminderd bloedvolume, waardoor opgenomen water wordt gereteneerd (BLOMHERT). Op grond van waarnemingen bij patiënten met de ziekte van ADDISON en bij proefdieren, wordt door velen aangenomen, dat de *bijnierschors*hormonen enerzijds zoutretentie en anderzijds water- en K-uitscheiding bevorderen, dus diuretisch werken. Maar men weet er toch geen raad mee, want bij *bijnierinsufficiëntie* wordt zout uitgescheiden wanneer het vastgehouden moet worden en vastgehouden wanneer het uitgescheiden moet worden (ROEMMELT c.s., GAUNT).

Elders zeggen GAUNT en BIRNIE: „It is clear that the cortical hormones are potent diuretic agents. They will exert a diuretic effect, except under circumstances where their sodium retaining effect is of such magnitude as to prevent diuresis.”

Zulke gemeenplaatsen verdiepen het inzicht niet.

Anderen, waaronder ook weer GAUNT, gaan zover dat zij menen, dat de hormonen van hypofyse-achterkwab en *bijnierschors* tot op zekere hoogte antagonistisch werken. Het ADH zou water retineren en zoutuitscheiding bevorderen, terwijl de *bijnierschors*hormonen juist zout zouden retineren en wateruitscheiding bevorderen.

Van een eenvoudig antagonisme tussen beide hormonen kan echter geen sprake zijn want:

- 1e. Beide geven verhoogde K-uitscheiding (SARTORIUS EN ROBERTS).
- 2e. Beide hormonen hebben een verschillend aangrijpingspunt. Het ADH werkt zuiver renaal, maar de *bijnierschors*hormonen hebben hoofdzakelijk een extrarenale werking (HAYS, CONWAY c.s.), al meent GAUNT dat naarnaast toch ook een renale werking waarschijnlijk is.

Op grond van een kritische bespreking van de literatuur komt

BLOMHERT tot de conclusie, dat aan de schorspreparaten geen directe diuretische werking kan worden toegeschreven en dat er geen enkele reden is om een speciaal diuretisch hormoon van de bijnierschors aan te nemen. Ook een antagonisme met het ADH neemt hij niet aan.

Door niemand wordt echter betwist dat bijnierschorshormonen keukenzoutretentie bevorderen. Gewoonlijk neemt men aan dat deze zoutretentie het gevolg is van verhoogde tubulaire reabsorptie. De verhoogde tubulaire reabsorptie kan echter wel het gevolg zijn van extrarenale invloeden van de bijnierschorshormonen. Wij gaan hier niet nader op in omdat het niet onze bedoeling is het aangrijpingspunt van de bijnierschorshormonen te bespreken.

Op schematische wijze willen we de stand van zaken samenvatten:

Betekenis van de hypofyse-
se-achterkwab:

Scheidt antidiuretisch hormoon
af.

Antidiuretisch hormoon:

a. bevordert waterretentie door
verhoogde tubulaire reabsorp-
tie,

b. kan in farmacologische proeven
de zoutuitscheiding bevorderen,
maar doet dit vermoedelijk bij
de mens niet.

Betekenis van de bijnier-
schors:

De moeilijkheid is, dat nog niet
met zekerheid bekend is welke
hormonen de bijnierschors af-
scheidt. Voor de water- en zout-
huishouding hebben vermoedelijk
alleen cortison en aldosteron be-
tekenis.

Schorshormonen in het algemeen:

a. bevorderen keukenzoutretentie
door verhoogde tubulaire reab-
sorptie,

b. kunnen in farmacologische
proeven de wateruitscheiding
bevorderen, maar doen dit ver-
moedelijk bij de mens niet.

Naar aanleiding van dit schema willen we nog het volgende opmerken: We hebben reeds gezien, dat het opnemen van water gepaard gaat met een verminderen, mogelijk zelfs een geheel ophouden, van de afscheiding van ADH door de hypofyse-achterkwab.

Er zijn echter ook waarnemingen die er op wijzen, dat de opneming van water misschien gepaard gaat met stimulering van de bijnierschors. Zo vonden GAUNT *c.s.* na watertoediening bij proefdieren een verminderd ascorbinezuurgehalte van de bijnier.

Mogelijk is het dus zo, dat er geen antagonisme tussen de achterkwab van de hypofyse en de bijnierschors bestaat, maar dat wel beide onafhankelijk van elkaar in verschillende richting beïnvloed worden door wateropneming.

Aan het einde van dit gedeelte over de betekenis van de bijnierschors willen we nog eens de conclusie van BLOMHERT onderstrepen, dat door de meeste onderzoekers twee principiële fouten gemaakt zijn:

- 1e. Zij verloren uit het oog, dat de water- en zoutretinerende werking van bepaalde hormonen een belangrijke invloed heeft op de circulatie en daardoor op de diurese.
- 2e. Het gaat niet om een uitsluitende vermeerdering van de urine-productie, maar alleen een waterdiurese bewijst dat de bijnier inderdaad een diuretische werking heeft.

Door deze beide fouten zijn zeer veel gegevens uit de literatuur niet op hun juiste waarde te beoordelen.

e. Het Ovarium

In 1937 stelden THORN en HARROP vast dat oestron-, progesteron en testosteroninjecties bij honden retentie van Na en water veroorzaakten. Voordien was al door sommigen opgemerkt, dat bij vrouwen gewichtsschommelingen tijdens de menstruele cyclus voorkomen. Daar de geslachtshormonen chemisch verwant zijn aan de bijnierschorshormonen, heeft men aanvankelijk gemeend dat de veranderingen van de water- en zouthuishouding door tussenkomst van de bijnierschors tot stand kwamen, maar THORN en ENGEL konden aantonen dat dit toch niet het geval was.

De geslachtshormonen zelf bleken water- en zout retinerende werking te hebben. Premenstrueel zagen THORN en medewerkers gewichtsstijging met verminderde uitscheiding van water en zout, terwijl postmenstrueel daling van het gewicht met verhoogde water- en zoutuitscheiding werden waargenomen.

Het water- en zoutretinerende effect van de geslachtshormonen berust vermoedelijk op verhoogde tubulaire reabsorptie, die wel geheel of gedeeltelijk het gevolg zal zijn van extrarenale factoren. En deze factoren zijn onmiskenbaar aanwezig. Als voorbeeld noemen we het oestron.

Het is bekend dat oestron hyperaemie en vochtretentie opwekt, in het bijzonder in de geslachtsorganen; daardoor zal water en zout worden vastgehouden. Vermoedelijk berust echter de water- en zoutretinerende eigenschap niet alleen op oestrogene beïnvloeding van bepaalde organen, maar is er daarnaast ook nog een algemeen effect. Daarvoor pleiten de door FRIEDLANDER c.s. waargenomen bloedindikking na catratie en de door THORN c.s. vastgestelde en door anderen bevestigde water- en zoutretentie met gewichtstoename premenstrueel.

KLEIN en CAREY vonden geen correlatie tussen de uitscheiding van Na en K in de urine en het tijdstip van de menstruele cyclus. Zij menen dat met name de Na-balans geen cyclische veranderingen ondergaat.

Hun onderzoek is echter niet voldoende kritisch uitgevoerd om conclusies te rechtvaardigen.

Aan het einde van dit hoofdstuk gekomen, willen we nogmaals met nadruk vaststellen, dat we in geen enkel opzicht de literatuur volledig hebben willen refereren. Men vindt in de literatuur zo'n enorm aantal feiten, experimenten, conclusies en hypothesen vermeld, dat een opsomming niet alleen reeds te veel zou worden binnen het raam van dit proefschrift, maar dat ook de leesbaarheid daaronder ernstig zou lijden. Vele van de besproken vraagstukken geven zelf reeds aanleiding tot verdere studie.

Teneinde te voorkomen dat men „door de bomen het bos niet meer zou zien”, hebben we met opzet dit gedeelte zo veel mogelijk systematisch en „in vogelvlucht” besproken, daarbij meer aandacht bestedend aan hetgeen heden ten dage acceptabel lijkt, dan aan de vele onopgeloste problemen.

Het in dit hoofdstuk besprokene moet dan ook alleen dienen ter begripsbepaling, teneinde een basis te hebben waar verder van uitgaan kan worden.

Hoofdstuk II

ENIGE FACETTEN VAN DE WATER- EN ZOUTHUISHOUDING EN DE CIRCULATIE BIJ DE ZWANGERE EN BIJ DE ZWANGERE MET EEN TOXEMIE

1. INLEIDING

In dit hoofdstuk, waarin we de fysiologie en de pathologische fysiologie van de gezonde zwangere en van de zwangere met een zwangerschaps-intoxicatie willen vergelijken met die van de gezonde niet zwangere, willen we als uitgangspunt nemen de theorie van BORST, zoals die schematisch is aangegeven op blz. 19. Het is onze bedoeling om op deze wijze „de grote lijnen” in het oog te houden en niet te vervallen in allerlei details, waarin de toestand bij de zwangere zich onderscheidt van die bij de niet zwangere.

Het ligt voor de hand dat er in de zwangerschap veranderingen ontstaan in de moederlijke circulatie. Volgens PAGE zijn er op zijn minst vijf factoren, die gezamenlijk deze veranderingen van de circulatie veroorzaken:

1. De vergrote uterus bevordert mechanisch een toeneming van de veneuze druk in de onderste extremiteiten.
2. De noodzaak van een verhoogde warmte-afgifte brengt een meer of minder duidelijke perifere vasodilatatie met zich mee. (Volgens ons wordt echter de vaatverwijding niet verklaard door het feit dat een verhoogde warmte-afgifte nodig is. De perifere vaatverwijding kan best een andere oorzaak hebben.)
3. De toeneming van de capaciteit van het vaatstelsel, als gevolg van het groeien van de baarmoeder, gaat samen met een toeneming van het totale bloedvolume. (Een verklaring voor het toegenomen bloedvolume wordt hierdoor echter niet gegeven.)
4. De toenemende hormoonproductie, speciaal van steroïde hormonen, bevordert mogelijk een verhoogde tubulaire reabsorptie van water en zout door de nieren, waardoor het extracellulaire vocht toeneemt. (De toeneming van het extracellulaire vocht gaat volgens ons wellicht samen met bloedverduunning en toeneming van het bloedvolume.)
5. De uteroplacentaire circulatie werkt als een shunt, die de noodzaak van een verhoogd minuutvolume van het hart met zich meebrengt. (Wij zien deze noodzaak echter niet in. Het verhoogde minuutvolume kan best een heel andere oorzaak hebben.)

We zien dus in het kort: een verhoogd minuutvolume, vergroot bloedvolume, vergrote hoeveelheid extracellulair vocht en veranderde nierwerking; maar geen bevredigende verklaring voor deze verschijnselen. Natuurlijk is het aantrekkelijk al deze facetten te zien „vanuit dezelfde hoek”, namelijk vanuit de theorie van BORST.

2. HET MINUUTVOLUME VAN HET HART GEDURENDE DE ZWANGERSCHAP

Voor de verschillende methoden waarop het minuutvolume bepaald kan worden, willen we verwijzen naar de cardiologische literatuur. De minst ingrijpende, maar ook de minst nauwkeurige methode pasten KJELLBERG c.s. toe. Zij bepaalden onder standaardcondities röntgenologisch de hartcontouren en namen aan dat deze wel ongeveer parallel zouden lopen met de grootte van het slagvolume. De dikte van de hartspierwand, die tijdens de verschillende perioden van de zwangerschap wel variëren kan, wordt hierbij dus buiten beschouwing gelaten. Het bleek dat de gemiddelde hartgrootte van 77 zwangeren vanaf de 10e zwangerschapsweek geleidelijk toenam tot aan de baring, om daarna weer geleidelijk terug te gaan. Het bloedvolume dat bij dezelfde groep zwangeren bepaald werd, nam eveneens toe van de 10e zwangerschapsweek af, maar bereikte het hoogtepunt omstreeks de 32e week, daarna volgde een geringe daling tot aan de baring en een kritische daling post partum. Zij berekenden evenwel het bloedvolume uit het op de gebruikelijke onnauwkeurige wijze bepaalde Hb-gehalte van het bloed en uit de totale hoeveelheid haemoglobine, die zij met CO bepaalden. Bij deze onnauwkeurige methode wordt o.a. geen rekening gehouden met een eventueel zich ontwikkelende zwangerschapsanaemie. De resultaten moeten dan ook wel met een korreltje zout genomen worden.

Niet nauwkeuriger, maar zeker ingrijpender en moeilijker is de methode van ADAMS. Bij 31 zwangeren spoot hij Evans blauw in een armvene en bepaalde daarna door punctie de hoeveelheid kleurstof in het bloed van de arteria femoralis. Door een serie oplossingen van verschillende sterkte te gebruiken, berekende hij maar liefst het minuutvolume, het plasmavolume, het bloedvolume, het erythrocytenvolume, en de circulatietijd.

Nog afgezien van het feit dat hij vergelijkingen met een te groot aantal onbekenden tracht op te lossen, maakt hij de fout, dat hij al deze afzonderlijke factoren min of meer van elkaar afhankelijk stelt. Het Evans blauw moge voor de bepaling van het plasmavolume min of meer bruikbaar zijn, exact is de methode niet. Wanneer men vervolgens nog met behulp van andere onnauwkeurige methoden (die we hier niet noemen) verdere berekeningen gaat maken, dan wordt de kans op fouten wel heel groot. Tegen deze achtergrond bezien, moet men de

conclusies van ADAMS dus wel met de nodige reserve aanvaarden.

Hij vond dat het minuutvolume snel toeneemt van het einde van het eerste trimester af, en dat het maximum bereikt wordt omstreeks de 28e zwangerschapsweek. Er is dan een gemiddelde toeneming van 32%. Na de 28e week treedt weer een snelle daling op; omstreeks de 38e-40e week wordt de waarde van de niet zwangere weer bereikt. De verandering van het minuutvolume bleek veroorzaakt te worden door verandering van het slagvolume en niet door verandering van de polsfrequentie.

Het plasmavolume neemt eveneens toe vanaf het einde van het eerste trimester, maar het stijgt langzamer dan het minuutvolume en bereikt het hoogtepunt omstreeks de 32e-34e week. Er is dan een gemiddelde toeneming van 22%. Daarna blijft het vrijwel constant tot aan de baring; post partum vindt een snelle daling plaats.

Het bloedvolume loopt ongeveer parallel met het plasmavolume, het aantal erythrocyten neemt relatief wat minder toe dan het plasma. In het tweede trimester lopen deze veranderingen ongeveer parallel met het lichaamsgewicht, maar in het derde trimester is dit niet het geval, waarschijnlijk doordat dan foetus, vruchtwater en placenta het gewicht teveel beïnvloeden.

Sedert de hartcatheterisatie mogelijk is geworden, is deze onderzoeksmethode ook toegepast bij zwangeren. Men moet zich evenwel afvragen of een dergelijk niet volkomen onschadelijk onderzoek bij gezonde zwangeren wel geoorloofd is.

HAMILTON vond met de hartcatheter bij 24 niet zwangeren en bij 75 gezonde zwangeren voor het minuutvolume de volgende gemiddelde waarden:

niet zwanger	4,5 l
21e zwangerschapsweek	5,7 l
26e-29e zwangerschapsweek	5,7 l
30e-33e zwangerschapsweek	5,5 l
34e-37e zwangerschapsweek	5,5 l
38e-40e zwangerschapsweek	4,6 l

De maximum stijging bedroeg dus 27% van de waarde bij de niet zwangere. Daar echter bij 75 zwangeren in totaal slechts 68 bepalingen gelukten, is de betekenis van deze gemiddelde waarden niet groot. Overeenkomstige cijfers vonden PALMER en WALKER bij 88 gezonde zwangeren.

ROSE en BADER c.s. vonden bij 46 gezonde zwangeren door middel van hartcatheterisatie de maximum toeneming van het minuutvolume, tussen de 25e en de 27e week, zelfs 40% bedragen. Na de 27e week zagen zij ook het minuutvolume dalen, zodat aan het einde van de graviditeit weer de „niet zwangere” waarde bereikt werd. Zij verrichtten de hartcatheterisatie met röntgenologische controle van de ligging van de catheter; dit in tegenstelling tot de andere auteurs, die

dit niet vermeldde. Deze methode lijkt daarom wel het meest betrouwbaar.

WERKÖ, die aanvankelijk geen veranderd minuutvolume in de graviditeit vond, vond later bij de hartcatheterisatie nog hogere waarden dan HAMILTON.

Bij zwangeren met essentiële hypertensie vond HAMILTON het minuutvolume meestal onveranderd, vergeleken met de gezonde zwangeren. Daar het onderzoek echter slechts 26 gevallen betrof, is het aantal te klein voor definitieve conclusies.

Bij essentiële hypertensie met gesuperponeerde pre-eclampsie bleek het minuutvolume steeds verder gestegen te zijn.

Bij de lichte gevallen van zwangerschapsintoxicatie was meestal het minuutvolume zoals bij normale zwangerschap, maar bij de ernstige gevallen van pre-eclampsie werd steeds een abnormaal minuutvolume gevonden. Het minuutvolume was in deze gevallen bijna steeds abnormaal verhoogd, waarbij waarden werden gevonden van 500-3700 cc boven de waarde in het overeenkomstige tijdperk van de normale zwangerschap; soms was er echter juist een verlaging. Daar echter het totaal aantal onderzochte abnormale zwangerschappen slechts 77 bedroeg, is onderzoek van een veel groter aantal noodzakelijk alvorens men definitieve gevolgtrekkingen mag maken.

Tot dezelfde conclusies als HAMILTON komt KENNEDY:

Essentiële hypertensie geeft geen verandering van het minuutvolume in de zwangerschap, maar bij zwangerschapsintoxicatie neemt het minuutvolume verder toe naarmate het proces erger is.

Moeilijker dan de techniek van de bepaling, is het beantwoorden van de vraag, waarom het minuutvolume toeneemt tot ongeveer de 29e week en daarna weer daalt.

Vrijwel alle auteurs nemen zonder meer aan, dat het vergrote bloedvolume de oorzaak is van het vergrote minuutvolume. In feite behoeft er echter geen enkel verband tussen deze twee te bestaan. Het minuutvolume kan immers best veranderen zonder dat er een gewijzigd bloedvolume aan ten grondslag ligt en omgekeerd.

BADER c.s. geven 3 „verklaringen” voor het veranderde minuutvolume:

1. toegenomen behoefte van de stofwisseling in de zwangerschap,
2. haemodynamisch effect van het toegenomen bloedvolume,
3. circulatoire aanpassing aan de arterioveneuze shunt in de placenta.

In werkelijkheid zijn dat echter geen verklaringen, maar alleen veranderde omstandigheden welke de zwangerschap met zich meebrengt. KELLAR zegt dat de zwangere uterus beschouwd moet worden als een geheel nieuw orgaan, dat als het ware in het circuit van de circulatie geschoven wordt. De druk in het circuit zou stellig dalen (en doet dit vaak ook bij de z.g. „midpregnancydrop” van de bloed-

druk), ware het niet dat minuutvolume en bloedvolume zodanig omhoog gaan, dat daarmee de gehele circulatie op peil gehouden wordt.

Hier worden weer enkele theoretische mogelijkheden gecombineerd om een aanvechtbare veronderstelling te steunen. Het is immers geenszins zeker, dat het vergrote stroomgebied van de baarmoeder in de zwangerschap op de een of andere wijze gecompenseerd moet worden. Wanneer men bedenkt hoe gering de zuurstofbehoefte van de foetus is, is men eerder geneigd aan te nemen dat het lichaam wel zonder vergroot bloedvolume en zonder vergroot minuutvolume in deze behoefte kan voorzien.

Zijn er dus al weinig steekhoudende argumenten voor de verklaring van het vergrote minuutvolume in de zwangerschap, met geen enkele theorie kan men de daling in de laatste weken verklaren. DIECKMANN zegt dan ook onomwonden dit niet te begrijpen: „indien een toeneming van het minuutvolume in de eerste helft van de zwangerschap nodig is om te zorgen voor het vergrote stroomgebied in de uterus, dan is het nog belangrijker dat het minuutvolume ook verder stijgt in de laatste zwangerschapsweken”.

De geleidelijke maar scherpe daling van het minuutvolume, na een aanvankelijke stijging tot ongeveer 40%, ondanks toeneming van het bloedvolume (zoals we nog zullen zien), is misschien te verklaren door verzameling van bloed in de onderste lichaams helft aan te nemen, waardoor misschien minder bloed naar het hart terugstroomt. (CORNER) Resumerend kunnen we het volgende vaststellen:

1. Slechts in een klein aantal gevallen heeft men bij zwangeren op exacte wijze het minuutvolume bepaald.
2. Voor zover conclusies mogelijk zijn, krijgt men de indruk dat het minuutvolume in de zwangerschap toeneemt tot ongeveer de 29e week en dat dit in de laatste zwangerschapsweken weer daalt. Bij ernstige zwangerschapsintoxicaties heeft men sterkere stijgingen, maar ook dalingen van het minuutvolume waargenomen.
3. De vergroting van het minuutvolume berust waarschijnlijk op vergroting van het slagvolume, daar in het algemeen geen polsversnelling tijdens de zwangerschap wordt waargenomen. Alleen bij eclampsie ziet men wel vaak polsversnelling.
4. Men heeft nog niet kunnen verklaren op welke wijze de veranderingen van het minuutvolume gedurende de zwangerschap tot stand komen.

3. HET BLOEDVOLUME GEDURENDE DE ZWANGERSCHAP

Het is reeds lang bekend dat in de zwangerschap bloedverduunning ontstaat. De vergroting van het bloedvolume in de zwangerschap berust in hoofdzaak op toeneming van het plasmavolume.

In 1934 hebben DIECKMANN en WEGNER hierover een uitvoerig literatuuroverzicht gegeven, waarbij we echter niet willen stilstaan omdat we liever ineens de resultaten weergeven van de tegenwoordige onderzoekingsmethoden.

De onderzoeken van KJELLBERG en van ADAMS hebben we al genoemd. MC. LENNAN en THOUIN hebben met Evans blauw het plasmavolume bepaald bij 20 gezonde zwangeren à terme en vergeleken met de waarden bij 10 gezonde niet zwangeren. Het plasmavolume à terme was gemiddeld 40% groter dan bij de controlegroep; het bloedvolume, dat berekend werd met behulp van de haematocrietwaarde, bleek 32% groter. Binnen een week post partum was de toestand weer zoals bij de niet zwangere. Het bleek ook dat individuele variaties van het bloedvolume bij de zwangere veel groter zijn dan bij de niet zwangere. Het Evans blauw ging tijdens het onderzoek niet door de placenta heen en kwam niet in de kinderlijke circulatie of in het vruchtwater, maar kon zich wel aan de moederlijke zijde van de placenta vasthechten. Dit laatste werd echter door andere onderzoekers nooit waargenomen.

De methode om het bloedvolume te berekenen uit het plasmavolume met behulp van de haematocrietwaarde, lijkt ons echter vrij onnauwkeurig.

VEREL c.s. vonden eveneens een vergroot bloedvolume tot het einde van de graviditeit, terwijl na de baring een verkleining optrad in veel sterkere mate dan overeenkwam met het gemeten bloedverlies. FAUGERE en MAILLET bepaalden het plasmavolume met subtosan, dat ook niet in de foetale circulatie overgaat. Zij vonden evenals MC. LENNAN bij zwangeren grote individuele variaties van het plasmavolume. Aan het einde van de zwangerschap bleek de gemiddelde toeneming ongeveer 50% te bedragen. Zeer in het algemeen bleek het plasmavolume toe te nemen met de duur van de zwangerschap. Zij geven schematisch de volgende gemiddelden:

de eerste drie maanden	2,5 – 2,8 l	plasma
3e tot 7e maand	3 – 3,5 l	„
à terme	4 – 4,5 l	„
in het kraambed	2 – 2,5 l	„

Deze gemiddelden gelden voor groepen van zwangeren, maar de individuele variaties zijn talrijk en groot. De individuele variaties bleken niet samen te hangen met het werkelijke gewicht, noch met het ideale gewicht, noch met het gewicht vóór de zwangerschap. Wel bleek de toeneming van het plasmavolume ongeveer evenredig te zijn met de gewichtstoename.

GEMZELL c.s. berekenden, op de zelfde wijze als KJELLBERG, de verandering van het bloedvolume en vonden bij 17 zwangeren gemiddeld het bloedvolume 1200 cc toegenomen, d.w.z. 30% van de waarde bij

de niet zwangere. De grootste toeneming ontstond vóór de 24e week, een kleine toeneming tot de 32e week, daarna bleef het bloedvolume tot de baring vrijwel onveranderd. Pas vier weken post partum werd de uitgangswaarde weer bereikt.

BERLIN c.s. bepaalden het bloedvolume met radioactief gemerkte erythrocyten (P^{32}). Deze methode is onjuist, omdat er van de verkeerde veronderstelling wordt uitgegaan dat het aantal erythrocyten en hun gehalte aan P constant is. Zij vonden met deze aanvechtbare methode dat het bloedvolume geleidelijk toeneemt tot aan de laatste zwangerschapsmaand en in de laatste maand kritisch daalt, waarna reeds direct na de baring het uitgangspunt wederom wordt bereikt. De stijging in de graviditeit bedroeg gemiddeld 1400 cc, de daling in de laatste maand 350 cc en de daling post partum 1100 cc.

MC. LENNAN en COREY vonden wel vaak individueel dalingen van het plasmavolume na de 36e week, maar de gemiddelde waarden à terme bleken statistisch niet significant lager te zijn dan op de 36e week. Bij 17 van de 23 zwangeren vonden zij à terme een daling, bij 6 een stijging van het plasmavolume.

TYSOE en LOWENSTEIN bepaalden bij 15 zwangeren het plasmavolume met Evans blauw en berekenden ook met behulp van de haematocriet het bloedvolume en het erythrocytenvolume. Zij vonden een toeneming van het bloed-, plasma- en erythrocytenvolume in de zwangerschap. Meestal zagen ze in de laatste maand, soms in de laatste twee maanden, een geringe daling. De veranderingen van het plasmavolume bleken groter dan die van het erythrocytenvolume. Binnen een week post partum werd de uitgangswaarde weer bereikt.

CATON c.s. hebben bij verschillende vrij kleine groepen zwangeren gewerkt met Evans blauw en met radioactief gemerkte erythrocyten. De uitkomsten ervan ontlopen elkaar niet veel. Het plasmavolume stijgt aanzienlijk en bereikt het hoogtepunt 68 – 5 dagen voor de baring, de toeneming bedraagt dan 49%. (Evans blauw methode). De laatste zwangerschapsweken daalt meestal het plasmavolume. Deze daling bedraagt gemiddeld 25% van de totale stijging, dus ongeveer 12%. Zij vonden met radioactief gemerkte erythrocyten de maximum toeneming van het plasma, ongeveer 60 dagen voor de partus, 55% bedragen. De laatste zwangerschapsweken werd weer een geringe daling vastgesteld, waarbij plasmavolume en erythrocyten parallel liepen.

BECK gaf in 1954 een literatuuroverzicht over de laatste 25 jaar en kwam daarbij tot de slotsom, dat wel algemeen wordt aangenomen, dat bloed- en plasmavolume stijgen tot 4 à 8 weken voor de baring, waarna een daling optreedt. De cijfers werden echter verschillend opgegeven (voor het bloedvolume 23-45%, en voor het plasmavolume 25-49% maximum toeneming). De oorzaak van de uiteenlopende getallen, ook bij toepassing van dezelfde onderzoeksmethoden, is gelegen in het feit, dat ook bij niet zwangeren het bloed- en plasmavolume

sterk individueel verschillen. De enig juiste manier om een nauwkeurig inzicht te krijgen zou zijn: bij een groot aantal niet zwangeren het bloed- en plasmavolume te bepalen en bij dezelfde personen bij opeenvolgende zwangerschappen het onderzoek te herhalen. Een dergelijk onderzoek werd, voor zover ons bekend, tot op heden nooit uitgevoerd.

Behalve bij de proefpersonen liggen de moeilijkheden echter ook in de onnauwkeurigheid van de gebruikte onderzoeksmethoden. Het veel gebruikte Evans blauw heeft volgens GERBRANDY, DIECKMANN en anderen als bezwaar, dat het zich bindt aan het serumalbumine en met het eiwit in de urine terecht kan komen. Bij zwangerschapsintoxicatie waarbij immers als regel het eiwitspectrum veranderd is en vaak albuminurie voorkomt, moet dus de betrouwbaarheid van deze kleurstofmethode niet al te hoog aangeslagen worden. Bovendien zou het middel zich ook elders kunnen binden, waarbij door DIECKMANN het reticulo-endotheliale systeem en de gal genoemd worden.

Zolang we echter niet de beschikking hebben over betere methoden, zullen we met de bovengenoemde genoeg moeten nemen.

De meeste onderzoekers maken helaas de fout, dat zij uit het berekende plasmavolume, met behulp van de haematocriet, indirect het bloedvolume en het erythrocytenvolume bepalen. Anderen maken omgekeerd de fout dat ze uit het erythrocytenvolume het plasmavolume berekenen. Wanneer men de grootst mogelijke nauwkeurigheid wil bereiken, zal men afzonderlijk het plasmavolume (b.v. met Evans blauw) en het totale erythrocytenvolume moeten bepalen (b.v. met CO). Daarnaast zal misschien de diameter en de dikte van de erythrocyten nog betekenis hebben.

Bij het nalezen van de literatuur blijkt, dat er zeer weinig waarnemingen zijn gedaan omtrent het bloed- en plasmavolume bij zwangerschapsintoxicatie. Bij 8 patiënten met pre-eclampsie vonden BERLIN c.s. het bloedvolume gemiddeld 26% gedaald ten opzichte van gezonde zwangeren. De daling van het erythrocytenvolume bedroeg 16% en van het plasmavolume 31%. Door de veel grotere daling van het plasmavolume wordt anaemie gemaskeerd en een verkeerd beeld gegeven van het zuurstofdragend vermogen van het bloed.

Bij 25 zwangeren met essentiële hypertensie vond WHITE het bloedvolume (bepaald met Evans blauw en haematocriet) geheel zoals bij gezonde zwangeren, maar bij 41 gevallen van toxicose vond ze een tendens tot dalen beneden de waarde in het overeenkomstige tijdperk van de normale zwangerschap. Tussen de 36e en 40e zwangerschapsweek vond ze een gemiddelde verlaging van 150 cc. Volgens GERBRANDY is dit, althans bij niet zwangeren, juist voldoende om er waarde aan te hechten.

Worden bij pre-eclampsie slechts lichte dalingen van het bloedvolume gevonden, bij de ernstige gevallen van pre-eclampsie en bij eclampsie is deze daling doorgaans veel sterker, zodat er sprake is van

een acute haemoconcentratie (DIECKMANN). Klinisch herstel gaat samen met vergroting van het bloedvolume.

Omtrent de primaire oorzaak van de veranderingen van bloed- en plasmavolume tijdens de graviditeit tast men in het duister. Vanzelfsprekend zoekt men verband met de groei van de baarmoeder en de ruime bloedvoorziening, die het orgaan in de zwangerschap nodig heeft, maar dit verklaart het vergrote bloedvolume natuurlijk niet.

Resumerend kunnen we weer het volgende vaststellen:

1. Slechts in een klein aantal gevallen heeft men bij zwangeren het bloedvolume op verantwoorde wijze bepaald.
2. Voor zover conclusies mogelijk zijn, krijgt men de indruk dat het bloedvolume tot aan de laatste zwangerschapsweken toeneemt. Bij de ernstige zwangerschapsintoxicaties heeft men dalingen van het bloedvolume waargenomen.
3. De vergroting van het bloedvolume berust in hoofdzaak op toename van het plasmavolume.
4. Men heeft nog niet kunnen verklaren op welke wijze de veranderingen van het bloedvolume gedurende de zwangerschap tot stand komen.

Bij de bespreking van de vergroting van het bloedvolume in de graviditeit hebben we er op gewezen, dat het plasmavolume meer toeneemt dan het erythrocytenvolume. De aldus ontstane bloedverdunding is oorzaak van een schijnbare anaemie. Dat daarnaast heel vaak ook nog een echte anaemie aanwezig is, blijft hier buiten beschouwing.

In het proefschrift van GERBRANDY wordt duidelijk gemaakt dat het Hb-gehalte, mits dit nauwkeurig foto-electrisch wordt bepaald, onder twee voorwaarden gebruikt kan worden om veranderingen in het plasmavolume aan te tonen.

Deze voorwaarden zijn:

1. Het Hb-gehalte van de erythrocyten moet constant blijven.
2. Het totale erythrocytenvolume moet constant blijven.

Indien aan deze voorwaarden voldaan wordt, is het foto-electrisch bepaalde Hb-gehalte een principieel nauwkeuriger indicator van veranderingen in het bloedvolume dan de haematocrietbepaling, alhoewel deze laatste bepaling wel redelijke uitkomsten geeft bij zorgvuldige behandeling.

Op blz. 28 zagen we reeds, dat het plasmavolume en het totale eiwitgehalte van het plasma in nauwe relatie tot elkaar staan. Het lichaam tracht de eiwitconcentratie van het plasma zoveel mogelijk constant te houden, maar het eiwit reageert volgens GERBRANDY met een zekere

traagheid. Volgens deze onderzoeker is in kortdurende proeven het eiwitgehalte van het plasma wel te gebruiken als aanwijzer van veranderingen in het plasmavolume, omdat in de periode van minuten tot enkele uren de totale hoeveelheid eiwit in de bloedbaan wel dezelfde blijft. Maar bij lang lopende proeven is het eiwitgehalte geen betrouwbare indicator van veranderingen in het plasmavolume, omdat dan de totale hoeveelheid eiwit te veel kan toe of afnemen. We vermeldden op blz. 28 reeds, dat toeneming van het plasmavolume door hydratatie gepaard gaat met eiwittoeneming. Hiermee zijn we dan gekomen aan het gedrag van de serumeiwitten bij zwangerschap en zwangerschapsintoxicatie. Het is niet onze bedoeling de literatuur hierover te refereren. We verwijzen daarvoor naar de uitstekende monografie van MACK en de Nederlandse publicaties van BOUWMAN, BRONSEMA, LINDEBOOM e.a. We zullen alleen een korte samenvatting geven van de kennis op dit gebied, teneinde het onderlinge verband niet uit het oog te verliezen.

Er is een vermindering van het totale eiwitgehalte per cc serum en een daling van het albumine-globulinequotiënt. Deze veranderingen zijn bij zwangerschapsintoxicatie meer uitgesproken dan bij normale zwangerschap. De daling van het totale eiwitgehalte zou nog op hydraemie kunnen berusten, maar de daling van het albumine-globulinequotiënt kan daarmee zeker niet verklaard worden.

Men tast nog in het duister omtrent de oorzaak van deze verschuivingen.

De daling van het totale eiwitgehalte per cc serum bij normale zwangeren vond BRONSEMA significant, maar de verdere daling bij zwangeren met toxemie niet.

De daling van het albuminegehalte bij normale zwangerschap en de verdere daling bij zwangerschapsintoxicatie vond BRONSEMA beide significant. Er is een absolute toeneming van de globulinen in de normale zwangerschap, maar de verdere stijging bij zwangerschapsintoxicatie is niet significant. Over de globulinefracties verschillen de inzichten nogal.

Het is wel zeker dat er tussen het eiwitspectrum bij normale zwangerschap en bij zwangerschapsintoxicatie geen principiële maar alleen graduele verschillen bestaan. Bovendien zijn bij beide groepen zwangeren de individuele variaties groot. Een sterk afwijkend eiwitspectrum wordt vaker waargenomen bij zwangerschapsintoxicatie en een weinig afwijkend spectrum vaker bij normale zwangerschap, maar het omgekeerde is geen uitzondering. Bij essentiële hypertensie in de graviditeit is het eiwitspectrum niet anders dan bij normale zwangerschap.

We hebben gezien dat ook het bloedvolume in de zwangerschap individueel sterk varieert. Vermoedelijk zullen de individuele veranderingen van het bloedvolume wel parallel lopen met de individuele veranderingen van het eiwitspectrum en mogelijk ook met de toeneming van het lichaamsgewicht.

BECK vermeldt, evenals DIECKMANN, dat de totale hoeveelheid eiwit in de bloedbaan ongeveer 18% toeneemt, maar deze toeneming is altijd nog minder dan de toeneming van het plasmavolume, zodat er een verlaagde eiwitconcentratie is.

MACARTHUR bepaalde bij 600 zwangeren het totale eiwitgehalte per cc serum en de haematocrietwaarde in de verschillende trimesters. Tijdens de normale zwangerschap vond hij tot aan de baring een geleidelijke daling van beide waarden, maar na de baring een plotselinge stijging. Haematocriet en totaal eiwitgehalte liepen parallel en weerspiegelden duidelijk de toenemende bloedverduunning bij het vorderen van de zwangerschap. Bij pre-eclampsie en eclampsie liepen de waarden echter niet parallel, de haematocrietwaarde steeg dan terwijl het totale eiwitgehalte daalde. Hij heeft de indruk dat het verschil groter wordt bij verergering van de toxicose en kleiner bij verbetering.

DIECKMANN vond geen verband tussen het eiwitgehalte van het serum en de ernst van het oedeem. De verlaging van de colloïd osmotische druk in de capillairen, als gevolg van het verlaagde serumalbumine, is volgens hem niet groot genoeg om het oedeem te verklaren. Hij ziet zich in die mening gesteund door het feit, dat bij pre-eclampsie na de partus het grootste waterverlies optreedt en de oedemen verdwijnen, terwijl het serumeiwitgehalte dan juist op zijn laagst is. Bovendien bepaalde hij de colloïd osmotische druk bij gezonde zwangeren en bij zwangeren met toxicosen met en zonder oedeem. Hoewel hij de verschillen niet groot genoeg vond, bleek toch bij toxicose met oedeem die druk het laagste te zijn. (24.9 cm water tegen 28.7 cm bij de normale gravida). Mogelijk heeft dus hypalbuminaemie bij zwangerschapsintoxicatie enige oorzakelijke betekenis voor de oedeemvorming, maar vermoedelijk is dit niet de enige factor. Andere factoren, die in meerdere of mindere mate de oedeemvorming kunnen bevorderen, zijn volgens DIECKMANN:

1. een verhoogde permeabiliteit van de vaatwand.
2. een verhoogde capillaire bloeddruk,
3. een verhoogde veneuze druk (die in het laatste trimester van de graviditeit altijd aanwezig is),
4. abnormale bijnierschorsfunctie en/of hormoonproductie door de placenta, leidend tot retentie van water en zout,
5. verhoogde vorming of verminderde ontgifting van antidiuretisch hormoon.

We moeten hierbij opmerken, dat de factoren 1, 2 en 3 wellicht enigszins van elkaar afhankelijk zijn. Het is immers heel goed mogelijk, dat een verhoogde capillaire bloeddruk aanleiding geeft tot een verhoogde permeabiliteit van de capillairen. Een verhoogde veneuze druk kan mogelijk ook verband houden met een verhoogde druk in de capil-

lairen. Daarnaast moeten we bedenken, dat het evenwicht volgens STARLING berust op de verhouding tussen de hydrostatische en de colloid osmotische druk. Een daling van de colloid osmotische druk behoeft niet in te houden dat het evenwicht verstoord is en een gelijk blijven van deze druk garandeert niet dat het evenwicht gehandhaafd blijft. Bovendien houdt DIECKMANN geen rekening met de mogelijkheid, dat het evenwicht volgens STARLING in de verschillende vaatgebieden van het lichaam misschien onderhouden wordt bij een verschillende colloid osmotische druk.

De vele en ongetwijfeld belangrijke problemen die samenhangen met de perifere circulatie moeten we bij onze bespreking buiten beschouwing laten, omdat bij een zo veel omvattend onderwerp als het onze helaas niet alle facetten besproken kunnen worden. Als zodanig moeten we voorbijgaan aan de fysiologie van arteriële, capillaire en veneuze bloeddruk, de circulatietijd, de stroomsnelheid, de viscositeit en de daarmee verband houdende vraagstukken. We vermelden alleen dat tegenwoordig vrijwel algemeen wordt aangenomen, dat bij pre-eclampsie en eclampsie algemene vasoconstrictie voorkomt.

4. HET EXTRACELLULAIRE VOCHT EN DE ELECTROLYTEN GEDURENDE DE ZWANGERSCHAP

Evenals het bloedvolume neemt ook het volume van het extracellulaire vocht in de zwangerschap toe.

PAGE geeft hiervoor de volgende verklaring:

„De oorzaak voor het toegenomen extracellulaire water en de tendens tot algemeen oedeem in de normale zwangerschap is blijkbaar de toegenomen tubulaire reabsorptie van natrium door de nieren en dit is op zijn beurt het gevolg van de hormonale veranderingen in de zwangerschap.”

Hoewel natuurlijk in het algemeen de veranderingen die de zwangerschap bij de moeder teweeg brengt, een hormonale grondslag hebben, geloof ik toch dat het een denkfout is bepaalde omschreven veranderingen „er uit te lichten” en te willen beschouwen als een min of meer direct gevolg van hormoonwerking. Zeker, zonder de hormonale ondergrond, die bij de ovulatie al begint (of nog eerder zo men wil), ook geen zwangerschap en dus geen zwangerschapsoedeem, maar daarom hoeft het zwangerschapsoedeem nog geen hormonale basis te hebben.

PAGE en vele anderen zoeken de oorzaak voor het toegenomen extracellulaire vocht bij de zwangere in een verhoogde produktie van steroïde hormonen, welke hormonen van de bijnier of van de placenta afkomstig kunnen zijn. We laten argumenten voor of tegen deze theorie buiten beschouwing.

Algemeen wordt aangenomen, dat de toeneming van het extracellulaire vocht bij zwangerschapstoxicose groter is dan bij de normale

zwangerschap. Men neemt dit aan, omdat men doorgaans bij vrouwen met zwangerschapstoxicose meer oedeem waarneemt dan bij gezonde zwangeren en omdat meestal de zwangere met toxicose meer in gewicht toeneemt dan de gezonde zwangere in dezelfde periode van de zwangerschap. PAGE geeft de volgende mogelijk samenwerkende oorzaken op:

1. Verminderde glomerulusfiltratie. Hierdoor zou minder filtraat langzamer door de tubuli stromen en zou in de tubuli een verhoogde reabsorptie van water en zout plaatsvinden. Op blz. 17 vermeldden we echter dat aan de stroomsnelheid door de tubuli vermoedelijk geen grote betekenis toekomt.
2. Verminderde concentratie van het serumalbumine zou via een verlaagde colloïd osmotische druk leiden tot oedeemvorming. We hebben al op blz. 48 vermeld dat deze theorie alleen opgaat, wanneer de hydrostatische druk niet overeenkomstig vermindert en het „Starlingevenwicht” dus verbroken wordt.
In tegenstelling tot PAGE, menen DIECKMANN en MC. LENNAN, dat de verlaagde concentratie van het serumalbumine berust op een verhoogde permeabiliteit van de vaatwand voor eiwit. Dit heeft volgens anderen vermoedelijk geen betekenis (MACK, SOPHAN, SWITZER c.s.).
3. Toegenomen productie van corticosteroiden door de bijnier of van soortgelijke stoffen door de placenta zou leiden tot verhoogde tubulaire reabsorptie van natrium.
4. Toegenomen productie van antidiuretisch hormoon zou waterretentie veroorzaken.

Op blz. 47 vermeldden we reeds dat DIECKMANN aan de beide laatste factoren wel oorzakelijke betekenis toekent.

Natuurlijk heeft het niet aan pogingen ontbroken de veranderingen in de extra- en intracellulaire ruimten kwantitatief en kwalitatief nader te beoordelen.

Bij de beoordeling van de resultaten van elke onderzoeksmethode die beoogt de grootte van de extra- of intracellulaire ruimte te bepalen, moeten we wel bedenken, dat er geen ideale methode bestaat om deze ruimten te meten. Wanneer we immers de grootte van de extracellulaire ruimte willen bepalen, moeten we een stof inspuiten die zich uitsluitend over de extracellulaire ruimte verdeelt en uit de concentratie in het bloed de grootte van die ruimte berekenen. Een stof die we voor een dergelijk doel gebruiken, moet echter aan zeer veel eisen voldoen, wil de methode bruikbaar en exact zijn. .

Die stof zal tenminste aan de volgende eisen moeten voldoen:

1. zij mag aan de proefpersoon geen nadeel berokkenen,
2. zij moet zich gelijkmatig over de extracellulaire ruimte verdelen,
3. zij mag niet te snel worden uitgescheiden,
4. zij mag zich niet binden aan eiwitten, erythrocyten en vaatendotheel en mag niet de cellen binnendringen,
5. bij de zwangere mag de stof niet in de foetale circulatie of in het amnionvocht komen.

Voor een stof waarmee men de totale hoeveelheid lichaamswater wil bepalen, gelden eveneens de onder 1, 3 en 5 genoemde eisen, maar moeten de onder 2 en 4 genoemde eisen gewijzigd worden.

Men berekent de grootte van de intracellulaire ruimte door de gevonden waarde van het totale lichaamswater te verminderen met de gevonden waarde van het extracellulaire vocht.

Stuit men bij het bepalen van de grootte van de vloeistofruimten bij niet zwangeren reeds op grote moeilijkheden, bij zwangeren zijn deze moeilijkheden nog zeer veel groter. Men moet namelijk wel aannemen dat elke stof die men voor het onderzoek gebruikt in staat is de placentabarrière te passeren; maar de snelheid waarmede dit gebeurt is zeer verschillend. Volgens PAGE zouden water, electrolyten en zuurstof in tijd van seconden de placenta passeren. Glucose en bepaalde aminozuren zouden minuten nodig hebben, hormonen uren en voor immunologische stoffen zouden zelfs dagen nodig zijn. Naarmate men zijn onderzoek dus over een langere tijd uitstrekt, zal, afhankelijk van de aard van de gebruikte stof, vermoedelijk een groter gedeelte van die stof in het vruchtwater of in de kinderlijke circulatie overgaan. Daar (zoals we nog zullen zien) bij de toxicose de uitwisseling van vocht tussen de verschillende compartimenten sterk vertraagd is, heeft men daarbij juist behoefte aan een lange observatietijd. Wanneer men dus de nauwkeurigheid van zijn onderzoek wil opvoeren door een langere observatietijd te kiezen, neemt in feite de kans op onnauwkeurigheid toe.

Daar er geen enkele stof is, die aan alle gestelde voorwaarden voldoet, moet men wel genoegen nemen met minder ideale stoffen, in de hoop de werkelijkheid daarmee zoveel mogelijk te benaderen. Hieruit volgt dat de resultaten van de diverse onderzoekers bij gebruik van verschillende stoffen niet goed vergeleken kunnen worden en dat zelfs bij gebruik van dezelfde stoffen nog veel individuele onnauwkeurigheden kunnen insluipen.

CATON c.s. bepaalden het volume van het extracellulaire vocht met natriumthiocynaat. Daar ze tevens het plasmavolume bepaalden (zie blz. 43), konden ze het volume van het extravasculaire, dus het interstitiële vocht, berekenen. Het bleek dat in de eerste twee trimes-

ters van de zwangerschap het plasma meer toenam dan het interstitiële vocht, maar in het derde trimester was het juist omgekeerd. De maximum toeneming van het interstitiële vocht bedroeg 59% van de waarde bij niet zwangeren. Terwijl het plasmavolume in de laatste zwangerschapsweken een neiging tot dalen toonde, bleef het volume van het interstitiële vocht stijgen tot aan de baring.

GERBRANDY meent dat bij toeneming van het plasmavolume het volume van het extracellulaire vocht naar verhouding meer toeneemt (zie blz. 27). De gegevens van CATON c.s. zijn hier dus wel ongeveer mee in overeenstemming; en het is zeer goed mogelijk, dat de geringe daling van het plasmavolume aan het einde van de zwangerschap geen belangrijke volumedaling van het interstitiële vocht teweeg brengt.

FRIEDMAN c.s. berekenden bij 25 gezonde zwangeren de grootte van de extracellulaire ruimte. Met behulp van natriumbromide bepaalden ze de „broomruimte”. Het broom-ion zou het voordeel hebben dat het zeer langzaam wordt uitgescheiden, namelijk minder dan 1% in 6 uren. De schrijvers vermelden echter niet, dat het Br evenals het Cl vermoedelijk wel binnen die tijd in het vruchtwater en in de kinderlijke circulatie overgaat. Zij vonden aan het einde van de normale zwangerschap de gemiddelde grootte van de extracellulaire ruimte 11,3 l per m² lichaamsoppervlak. Bij de niet zwangere vrouw is die grootte 9,5 l per m². Zij vermelden dat de uitkomsten van FREIS en KENNY met natriumthiocyanaat hiermee overeenkomen, wanneer omrekening plaats heeft per m² lichaamsoppervlak. Wanneer zij de getallen, die FREIS en KENNY bij zwangerschapsintoxicatie vonden, op deze wijze omrekenden, bleek de grootte van de extracellulaire ruimte daarbij gemiddeld 12,9 l per m² te bedragen. Friedman c.s. komen tot de conclusie, dat omrekenen van de grootte van de extracellulaire ruimte per m² lichaamsoppervlak betrouwbaarder uitkomsten geeft dan omrekenen per gewicht, omdat immers de gewichtstoename in de zwangerschap, althans ten dele, berust op toename van het extracellulaire vocht.

LAMBIOTTE-ESCOFFIER c.s. gebruikten inuline voor de bepaling van de extracellulaire ruimte. Voor de bepaling van het totale lichaamswater gebruikten ze antipyrine, met radioactief natrium (Na²⁴) bepaalden ze het uitwisselbare Na. Inuline gaat volgens de auteurs niet in de amnionholte over, antipyrine gaat er volledig in over en Na²⁴ gedeeltelijk. Zij vonden bij de normale zwangerschap een iets vergrote inulineruimte, maar een normale antipyrine- en natriumruimte. Bij pre-eclampsie vonden ze een normale inulineruimte, maar een vergrote antipyrine- en natriumruimte. Zij concludeerden hieruit dat er bij pre-eclampsie een verhoogde intracellulaire penetratie van natrium en water is.

Erger dan het feit dat het aantal onderzochte gevallen klein was, is echter, dat er conclusies getrokken worden welke niet verantwoord zijn.

Men bepaalt immers met Na^{24} bij uitstek de grootte van de extracellulaire ruimte. De grootte van de inulineruimte en van de natriumruimte bij pre-eclampsie kan wel berusten op een vertraagde uitscheiding van Na. Bovendien gaan enkele van de gebruikte stoffen snel in het amnionvocht over. Andere bezwaren tegen dit onderzoek komen nog ter sprake.

SEITCHIK en ALPER berekenden de verhouding van de lichaamsvloei-stoffen, waarbij ze een correctie toepasten voor de vetmassa. De hoeveelheid vet is immers bij diverse personen sterk variabel, terwijl de verhouding van de vloeistofbasins vrijwel constant is. Zij gingen bij hun berekeningen van de volgende „axiomas” uit:

- a. in navolging van MC. CANCE nemen ze aan dat de celmassa voor 67% uit water bestaat,
- b. de mineraalmassa van het skelet is constant en bedraagt 7% van het „magere lichaamsgewicht”,
- c. alles wat niet tot het „magere lichaamsgewicht” behoort, is vet.

Het is natuurlijk geenszins zeker dat deze drie axiomas met de werkelijkheid in overeenstemming zijn. Zij bepaalden het intracellulaire water door het totale lichaamswater, bepaald met antipyrine, te verminderen met het extracellulaire water, dat ze met mannitol bepaalden. Uit de hoeveelheid intracellulair water kon de „celmassa” berekend worden (met behulp van a). Zij onderzochten nu de verhouding tussen celmassa en extracellulair vocht. Het bleek dat deze verhouding bij niet zwangeren, gezonde zwangeren en zwangeren die behandeld waren voor pre-eclampsie, dezelfde was. Bij gezonde zwangeren en bij zwangeren, behandeld voor pre-eclampsie, waren celmassa en extracellulair vocht evenredig toegenomen, zodat de verhouding ongewijzigd was. Maar bij zwangeren met onbehandelde pre-eclampsie en bij zwangeren met oedemen zonder zwangerschapsintoxicatie bleek het extracellulaire vocht onevenredig te zijn toegenomen ten opzichte van de celmassa. Bovendien vonden ze bij gezonde zwangeren de toename van het lichaamswater groter dan de gewichtstoename. Dit laatste wordt vaker in de literatuur vermeld. DIECKMANN plaatste daarom de zwangere met onder- en bovenbenen in een bak met water en kon dan uit de waterverplaatsing het volume van de onderste extremiteiten berekenen. WHITE deed hetzelfde met armen en benen. Door het onderzoek op gezette tijden te herhalen, kregen ze een behoorlijke indruk omtrent de vermeerdering van het volume. Klinisch herkenbaar oedeem ging steeds samen met een volumevermeerdering van 6 à 7%.

Het is jammer dat SEITCHIK en ALPER hun conclusies moeten baseren op proeven met antipyrine, dat in het vruchtwater overgaat. Hun waarnemingen boeten daardoor aan waarde in.

Hun conclusie, dat bij zwangeren met onbehandelde pre-eclampsie en bij gezonde zwangeren met oedeem het extracellulaire water enorm toeneemt, is in tegenspraak met die van LAMBIOTTE-ESCOFFIER c.s. die intracellulaire waterretentie vaststelden. De schrijvers geven voor dit verschil van uitkomst de volgende zeer acceptabele verklaring: Zowel inuline als mannitol vullen de hele extracellulaire ruimte op, maar inuline met hoog moleculair gewicht (1000) heeft een langzame diffusiesnelheid en mannitol met laag moleculair gewicht (182) diffundeert snel. Bij normale personen heeft inuline 5 uren nodig om de extracellulaire ruimte op te vullen, mannitol slechts 1½ uur. Maar bij patiënten met oedemen worden deze tijden veel langer en dan kan inuline wel 24 uur of meer nodig hebben. Daarentegen verdeelt antipyrine zich snel. LAMBIOTTE-ESCOFFIER c.s. hebben met deze tijdsfactor geen rekening gehouden en bij alle groepen hun proeven al na 5 uren beëindigd. Zij maten daarom bij patiënten met oedemen een veel te kleine extracellulaire ruimte, maar een normale hoeveelheid lichaamswater (door de snelle verdeling van antipyrine) en meenden daarom dat het water de cellen in ging.

Door velen wordt tegenwoordig aangenomen, dat pre-eclampsie alleen een overdrijving is van het fysiologische gebeuren in de normale graviditeit. We hebben hier al voorbeelden van gezien. We menen echter dat SEITCHIK en ALPER een denkfout maken, wanneer ze uit hun onderzoek besluiten dat pre-eclampsie geen overdrijving is van een fysiologisch proces. Ze vonden nog wel hetzelfde bij zwangeren met pre-eclampsie en bij gezonde zwangeren met oedemen!

Behalve naar kwantitatieve verschillen, heeft men ook gezocht naar kwalitatieve verschillen van de lichaamsvloeistoffen tussen normale zwangerschap en zwangerschapsintoxicatie.

SWITZER c.s. en DEXTER en WEISS vonden dat het eiwitgehalte van de oedeemvloeistof bij zwangerschapsintoxicatie niet van betekenis verhoogd is. De capillairpermeabiliteit verandert dus vermoedelijk niet veel. Deze conclusie is echter niet gewettigd, omdat het eiwit in het oedeemvocht zo lang water aantrekt tot de normale concentratie bereikt is.

Men is het er wel algemeen over eens, dat het K- Na- en Cl-gehalte van het serum bij zwangerschap en zwangerschapsintoxicatie niet of nauwelijks verschilt van dat bij de niet zwangere. DIECKMANN geeft op dat het K- en Cl-gehalte niet veranderen, maar dat het Na-gehalte de neiging heeft om de ondergrens van de normale waarde te bereiken. Hij heeft dit onderzocht bij 3000 normale zwangeren en bij 1000 zwangeren met toxemie.

VARA en VEHNIAINEN vonden het K- en Na-gehalte van serum en erythrocyten bij toxicose slechts zeer gering gedaald, vergeleken met de normale zwangerschap. Daarentegen vonden zij het Cl-gehalte van de erythrocyten bij toxicose duidelijk verlaagd. Het Cl in het

serum veranderde niet. Na de baring zagen ze het Cl-gehalte van erythrocyten en serum weer omhoog gaan en ze namen dit ook waar, wanneer de toestand van de patiënt verbeterde voor de baring. Vermoedelijk zijn deze verschijnselen het gevolg van acidose en dehydratie, want de patiënten kregen niet meer dan 1000 cc vocht per dag.

PARVIAINEN c.s. onderzochten de verhouding tussen het Na- en K-gehalte van het plasma en van de erythrocyten bij niet zwangeren, normale zwangeren en zwangeren met toxicose. Het bleek dat bij zwangerschapsintoxicatie het Na-gehalte van erythrocyten en plasma dikwijls hoger, het K-gehalte dikwijls lager was dan bij normale zwangerschap. De stijging van het Na en de daling van het K was het meest uitgesproken in de erythrocyten en gering in het plasma. Hoe ernstiger de toxicose was, hoe duidelijker dit weerspiegeld werd in de afwijkende verhouding van Na en K. Bij klinische verbetering zagen ze ook die verhouding weer verbeteren. Zij menen dat de toeneming van het Na en de afneming van het K in de erythrocyten weerspiegelt wat er in de andere lichaamscellen gebeurt bij toxicose, namelijk opnemen van Na en afgeven van K.

Het feit dat de uitkomsten van verschillende onderzoeken met erythrocyten niet met elkaar in overeenstemming zijn, vindt natuurlijk een verklaring in allerlei omstandigheden. Ten eerste is de techniek moeilijk, kleine onnauwkeurigheden kunnen grote verschillen opleveren. In de tweede plaats zijn de gevallen niet steeds vergelijkbaar, omdat zoveel factoren hun invloed doen gelden. Tenslotte namen PRITCHARD c.s. soms een verhoogde afbraak van erythrocyten waar bij eclampsie. Zij menen dat dit bij pre-eclampsie ook kan voorkomen.

Algemeen is men er wel van overtuigd dat in de zwangerschap en nog duidelijker bij zwangerschapsintoxicatie Na wordt gereteneerd. Men heeft zich echter afgevraagd waar het gereteneerde Na dan wel blijft. CHESLEY heeft berekend, dat de hoeveelheid Na welke gereteneerd wordt veel groter is dan overeenkomt met de toeneming van extracellulair vocht. Hij meent daarom dat het Na in een osmotisch inactieve vorm gebonden wordt aan eiwit of opgeslagen in het bot. De tegenwoordige onderzoeken hebben echter bewezen(?), zegt DIECKMANN, dat het Na het K in de cellen vervangt. Ondanks K-verlies door de cellen is echter de K-huishouding niet veranderd bij zwangerschap of zwangerschapsintoxicatie (EHRNROOTH, ROMNEY c.s., TATUM e.a.).

NEWMAN vond het Na-gehalte van het serum bij normale zwangerschap iets lager dan daarbuiten. Het K- en Cl-gehalte bleek nauwelijks veranderd te zijn.

TAMPAN c.s. vonden bij normale zwangeren het Na- en het Cl-gehalte van het serum iets lager dan bij niet zwangeren. Deze verlaging bleek bij vrouwen met zwangerschapsintoxicatie meer uitgesproken te zijn. Het K-gehalte van het serum bleek daarentegen bij toxicose iets hoger te liggen.

TATUM vond het Na- en het Cl-gehalte van het serum bij pre-eclampsie gemiddeld iets lager dan bij normale graviditeit, het K-gehalte van het serum echter onveranderd.

Bij de beoordeling van deze waarnemingen moeten we bedenken dat de duur van de zwangerschap niet steeds vermeld wordt. De conclusies zijn dus niet steeds met elkaar te vergelijken.

Klimaatverschillen kunnen ook oorzaak zijn dat de resultaten van het onderzoek niet vergelijkbaar zijn. Bij een warm klimaat zal het Na-verlies met het zweet misschien aanleiding kunnen geven tot afwijkende conclusies.

Voor het K- en het Cl-gehalte van het oedeemvocht vond TATUM bij pre-eclampsie overeenkomstige waarden als bij normale graviditeit. Het K- en het Cl-gehalte van het oedeemvocht en het serum bleken ook niet significant van elkaar af te wijken, al was het Cl in het serum iets lager dan in het oedeemvocht. Bij normale zwangerschap met oedemen bleek ook het Na-gehalte van oedeemvocht en serum gelijk te zijn; maar bij pre-eclampsie vond hij gemiddeld in 31 gevallen in het oedeemvocht een hogere Na-concentratie dan in het serum. Hij concludeert daarom dat er bij pre-eclampsie een verschuiving is van het Na van vasculair naar interstitieel. Dit is natuurlijk vreemd en volkomen onverklaarbaar! De vaatwand laat immers Na gemakkelijk door. Welk proces is er dan gaande dat de vaatwand toch een barrière vormt in één richting? Vermoedelijk zijn de verschillen tussen het intra- en extravasculaire natrium toch niet groot genoeg om deze conclusie te rechtvaardigen. Gemiddeld was bij toxicose de concentratie van het Na in het oedeemvocht 2 m eq hoger dan in het serum.

TATUM heeft ook proeven met intraveneuze infusie gedaan, welke hem in zijn conclusies gelijk schijnen te geven. Hij gaf aan normale gravidæ en aan pre-eclampticæ snelle glucose-infusen. Een groep kreeg 1000 cc 5% glucose-oplossing intraveneus en een andere groep 1000 cc 20% glucose-oplossing. Bij beide groepen was de inlooptijd van het infuus zeer kort, namelijk 20 minuten. De patiënten werden na het infuus 70 minuten geobserveerd. Hij vermeldt dat het 5% glucose-infuus vaak toeneming van het oedeem gaf, zonder toeneming van de urineproductie; maar dat behoeft ons niet te verbazen, als we maar bedenken dat de veranderingen, welke zich moeten voltrekken, meer tijd nodig hebben dan 70 minuten. Wanneer hij de patiënten langer had geobserveerd, was hij vermoedelijk tot andere conclusies gekomen.

Toch kwam hij tot interessante resultaten. Wetend hoe de proefopstelling was, zullen we korthedshalve spreken over 5% glucose en 20% glucose.

5% glucose geeft bij gezonde zwangeren een bloedverdunding welke kleiner is dan bij niet zwangeren en bij pre-eclampsie een bloedverdunding welke weer kleiner is dan bij gezonde zwangeren. 20% glucose

geeft een grotere bloedverdunding dan 5% glucose, maar bij pre-eclampsie weer veel kleiner dan bij gezonde zwangeren. De duur van de bloedverdunding is in alle gevallen kort.

5% glucose geeft een toeneming van het totale lichaamswater, welke toeneming bij pre-eclampsie veel groter is dan bij gezonde zwangeren. Dit kan alleen het geval zijn wanneer bij pre-eclampsie het water minder snel met de urine verwijderd wordt.

20% glucose geeft zowel bij de normale gravida als bij de pre-eclamptica geen verandering van betekenis van het totale lichaamswater.

5% glucose geeft weinig diurese, het water blijft achter.

20% glucose geeft een diurese overeenkomstig de toegediende hoeveelheid water.

De natriumretentie en de kaliumdistributie worden niet beïnvloed door 5% glucose en niet door 20% glucose.

We komen hier nog op terug bij het hoofdstuk, waarin de therapie wordt behandeld.

Uit het feit, dat bij toediening van 5% glucose bij pre-eclampsie het totale lichaamswater het meest toeneemt en de bloedverdunding het minst is, moet wel geconcludeerd worden, dat het water dan hoofdzakelijk buiten de bloedbaan terecht komt.

Hiermee zijn we dan automatisch gekomen op de uitwisseling van water en electrolyten tussen de verschillende compartimenten tijdens de graviditeit.

ODELL c.s. gaven aan zwangeren 1000 cc 5% glucose-oplossing intraveneus in 20 minuten inlopend. De urine werd verzameld in 6 porties van 15 minuten, te beginnen het eerste kwartier na het beëindigen van de infusie. Normale zwangeren „urineerden 100-125% uit” in het tweede kwartier. In het ontsluitingstijdperk van de baring urineerden zij 10-70% in de derde en volgende kwartieren. Zwangeren met pre-eclampsie, die niet in partu waren, urineerden 10-35% in de derde en volgende kwartieren.

De vertraagde diurese is dus niet het gevolg van vertraagde resorptie in de darm, zoals wel vermoed werd op grond van drinkproeven, maar het gevolg van vasthouden van water door de zwangeren.

Inderdaad kwamen wij na soortgelijke experimenten tot dezelfde conclusie.

DIECKMANN en zijn medewerkers menen dat bij pre-eclampsie veel water in de cellen, met name in de spiercellen, kan worden vastgehouden zonder oedeem. Deze uitzonderlijke toestand was ons alleen bekend bij berri berri. De placenta zou, volgens DIECKMANN, als arterioveneuze shunt oorzaak zijn van de verhoogde veneuze druk in de benen (?). Deze veronderstelling lijkt ons zuiver speculatief.

In het laatste trimester van de zwangerschap wordt de veneuze druk in de benen nog veel groter door de druk van de zwangere uterus op

de buikvenae. Daarbij ontstaat het fysiologisch oedeem van de zwangere, want er lekt nu meer eiwit door de capillairen in de weefsels, waardoor water en electrolyten worden vastgehouden. Daar het gewicht van de benen ongeveer 37% van het lichaamsgewicht bedraagt, kan deze factor zeker grote betekenis hebben voor het vasthouden van water. Volgens DIECKMANN heeft iedere zwangere mede daardoor een vertraagde wateruitscheiding en dit is in nog sterkere mate het geval bij pre-eclampsie en eclampsie. Hij heeft de indruk dat de bijnier en de hypofyse-achterkwab meewerken aan de waterretentie. Tegen een invloed van de hypofyse-achterkwab pleit echter, dat hij zelf enkele patiënten beschrijft met onbehandelde diabetes insipidus, die in de zwangerschap oedemen en hypertensie kregen. Zowel bij orale als bij intraveneuze watertoediening vond DIECKMANN de wateruitscheiding vertraagd, welke vertraging het grootst was bij pre-eclampsie en eclampsie.

De uitscheiding van alle urinebestanddelen kwam echter op een hoger niveau en de diurese per 24 uur was groter wanneer het water elk uur werd toegediend, dan wanneer dezelfde hoeveelheid in enkele grote porties gedronken werd (DIECKMANN).

HUTCHINSON c.s. onderzochten het totale lichaamswater met deuteriumoxyde (D_2O). Ze konden bevestigen dat het totale lichaamswater bij pre-eclampsie het meest is toegenomen. De gemiddelde tijd die het D_2O in het lichaam bleef, was bij pre-eclampsie veel langer dan bij normale zwangerschap. Bij hypertensie in de zwangerschap was deze tijd onveranderd of iets verkort. Zij komen daarom tot de conclusie dat bij pre-eclampsie de wateruitscheiding langzamer is dan bij normale zwangerschap. Met radioactief Na stelden DIECKMANN c.s. hetzelfde vast voor de uitscheiding van Na.

Naar analogie van de vertraagde wateruitscheiding bij zwangerschap en pre-eclampsie hebben DIECKMANN en zijn medewerkers onderzocht of er ook een vertraagde zoutuitscheiding is. Deze proeven, waarbij zoutbelasting werd toegepast, zijn echter etisch – daar zij de proefpersoon in ernstig gevaar kunnen brengen – onverantwoord en konden dus beter worden nagelaten!

Enkele verschillende experimenten werden genomen.

Zwangeren met oedemen, hypertensie en albuminurie kregen wekenlang achtereenvolgend eerst enkele weken 7 gram NaCl per dag, daarna enkele weken 7 gram Na_2CO_3 , daarna enkele weken NH_4Cl , en tenslotte nog enkele weken een placebo. In 70% van de gevallen maakte het geen verschil welk van de vier soorten tabletten gegeven werd. Hij spreekt daarom van pseudo-pre-eclampsie. De verklaring zal wel zijn dat in deze gevallen de hoeveelheid Na welke gegeven werd te klein was om kwaad te doen en de hoeveelheid NH_4Cl te klein om verbetering te geven. Bovendien is het effect van NH_4Cl na 3-4 dagen niet groot meer, zoals we nog zullen zien. Echter in 30% van de gevallen verergerde

de pre-eclampsie bij toediening van Na wel; hij noemde dit de echte pre-eclampsie. Volgens DIECKMANN kan de patiënt blijkbaar grote hoeveelheden Na opslaan zonder toeneming van oedeem, doordat het Na het intracellulaire K dan vervangt. Er is echter geen reden om dit aan te nemen, want de uitscheiding van Na werd niet systematisch nagegaan.

Erger nog dan deze proeven zijn de volgende, die hij „gevoelig” noemt. Hij geeft 1000 cc 2,5% NaCl-oplossing intraveneus in 30-40 minuten tijds. Bij pre-eclampsie ziet hij daarna een langdurige lage concentratie van NaCl in de urine, omdat de pre-eclamptica niet in staat zou zijn Na en Cl in de urine in hoge concentratie uit te scheiden bij een gelijktijdig vertraagde wateruitscheiding. Met deze laatste conclusie zijn we het belist niet eens. De pre-eclamptica is wel degelijk *in staat* Na en Cl in de urine voldoende uit te scheiden bij een lage wateruitscheiding. Maar wanneer dit niet gebeurt, berust dit daarop, dat de nier door middel van verhoogde tubulaire reabsorptie deel uitmaakt van het regulatiemechanisme dat aangegeven is op blz. 28. Bij normale zwangeren en bij zwangeren met hypertensie ziet hij een snellere en hogere NaCl-uitscheiding. Hoe afkeurenswaardig deze naar hem genoemde „zouttest van DIECKMANN” wel is, blijkt uit het feit, dat de pre-eclampsie verergerde en dat enkele patienten „echte” eclampsie kregen met convulsies!

Wanneer de pre-eclampsie niet verergerde en de zoutuitscheiding was behoorlijk, in de lichtere gevallen dus, achtte hij zoutbeperking in het dieet niet nodig.

Wanneer hij Na-lactaat gaf bij een dieet dat minder dan 1 gram Cl per dag bevatte, zag hij geen verergering van pre-eclampsie. Aanwezigheid van Cl in het dieet blijkt dus noodzakelijk, wil de Na-toediening kwaad kunnen doen. Het lijkt dus stellig het keukenzout, dat bij zwangerschapsintoxicaties schadelijk kan zijn.

Natuurlijk zijn er altijd mensen die er geen been in zien gevaarlijke dingen na te doen en zo gingen dan WILSON c.s. verder op deze weg. Zij zagen met de zouttest van DIECKMANN bij pre-eclampsie, bij hypertensie in de graviditeit met gesuperponeerde toxicose en bij chronische nefritis in de zwangerschap een wat lagere uitscheiding van Na. Een onderscheid tussen deze drie groepen was echter met de test niet te maken. Bij normale zwangerschap gecombineerd met essentiële hypertensie en bij normale zwangerschap met oedeem ontstond een hogere uitscheiding. Er was echter een behoorlijke „overlapping” van de resultaten, zodat de test voor de diagnostiek onbruikbaar is. Wel zagen ze bij lage zoutuitscheiding de toxicose eerder verergeren (als regel na enige weken) dan wanneer de zoutuitscheiding hoog was. Wanneer de test vroeg in de zwangerschap gedaan wordt, is hij minder gevaarlijk, maar heeft hij wel prognostische waarde volgens de auteurs.

Zowel de vertraagde wateruitscheiding als de lage en langzame uit-

komst van de zouttest zouden kunnen wijzen op vertraagde uitwisseling tussen de intra- en extracellulaire ruimte.

Er is bij pre-eclampsie haemodilutie, maar bij de ernstige vormen is er soms haemoconcentratie. Het vocht verlaat dan de vaten en gaat naar de reeds enorm vergrote interstitiële ruimte. Het verminderde bloedvolume gaat volgens DIECKMANN gepaard met convulsies, coma en oligurie. Een toeneming van het plasmavolume gaat aan de klinische verbetering vooraf en elke therapie die haemodilutie, dus toeneming van het plasmavolume geeft, geeft volgens hem ook klinische verbetering. Maar die klinische verbetering gaat ook weer langzaam door de vertraagde uitwisseling tussen de intra- en extracellulaire ruimte.

Verergering van pre-eclampsie wordt, zo vermoedt DIECKMANN, voorafgegaan door grotere intracellulaire afwijkingen. Er is bij pre-eclampsie een groter gebrek aan water, dan aan Na en Cl. DIECKMANN meent dat herstel van de normale intracellulaire fysiologie het best bevorderd wordt door een dieet dat arm is aan Na en K en dat daarnaast watertoediening het meest ideaal is, maar „partus” helpt het beste.

De vertraagde uitwisseling tussen de verschillende compartimenten is ook de oorzaak dat pas 24-48 uur post partum een ruime diurese ontstaat. Deze vertraagde uitwisseling is nog een extra moeilijkheid bij pogingen om de lichaamsruimten te meten. Op blz. 50 bespraken we reeds dat eigenlijk geen enkele methode betrouwbaar is. Daar we dus de lichaamsruimten praktisch niet kunnen meten en we ook weten dat bloedserum en oedeemvocht met elkaar in evenwicht zijn en het elektrolytenpatroon in het serum vrijwel normaal is, kunnen we alleen nog door weefselbiopsieën trachten een indruk te krijgen over de verhouding tussen de extra- en de intracellulaire ruimte (DIECKMANN).

Uitgaande van de veronderstelling dat bij pre-eclampsie het Na het intracellulaire K vervangt, deed DIECKMANN nu huid- en spierbiopsieën om dit na te gaan. Tot zijn verbazing vond hij daarbij echter een verlaagd intracellulair Na-gehalte bij pre-eclampsie!

Daar alle orgaanfuncties wellicht samenhangen met de intracellulaire elektrolytenconcentraties, meent hij nu te begrijpen waarom de verschijnselen en symptomen variëren; dit hangt af van het aangetaste orgaan of orgaangedeelte. Bij afwijkingen in de motorische hersenzone ontstaan convulsies, bij de sensorische coma en bij nierafwijkingen oligurie. Bij dit laatste begaat DIECKMANN echter een denkfout, want de oligurie is niet het gevolg van een nierafwijking! Wel kunnen bij te lang bestaande oligurie of anurie nierafwijkingen ontstaan.

Bij het beoordelen van de uitkomsten van de weefselbiopsieën kwamen er meer vreemde feiten aan het licht, die we hier kort vermelden. Vergeleken met de niet zwangere vond DIECKMANN bij de normale zwangere de volgende intracellulaire veranderingen:

Spier: Water en K zijn onveranderd. Na is toegenomen. De Na:K verhouding is toegenomen.

Huid: K is onveranderd, water en Na zijn toegenomen. De Na:K verhouding is onveranderd. Deze laatste conclusie lijkt ons vreemd en in tegenspraak met het feit dat het K niet verandert, maar het Na toeneemt.

Vergeleken met de normale zwangere vond hij bij pre-eclampsie en bij hypertensie in de graviditeit:

Spier: Water en K zijn onveranderd. Na is gedaald tot de waarde bij de niet zwangere. De Na:K verhouding is kleiner bij pre-eclampsie dan bij hypertensie.

Huid: Water en K zijn onveranderd. Na is gedaald tot de waarde bij de niet zwangere. De Na:K verhouding is onveranderd. Weer herhalen we: hoe kan dat?

Zijn conclusie is, dat bij normale zwangerschap het intracellulaire Na is vermeerderd en dat het bij pre-eclampsie is verminderd. REID geeft daarvoor echter de volgende verklaring:

Het interstitiële vocht is bij toxicose zeer sterk toegenomen, veel sterker dan bij normale graviditeit. Weefselbiopsieën bevatten dus per eenheid bij toxicose minder intracellulair vocht dan bij normale graviditeit. Aangezien deze factor bij de berekening niet meegeteld is, lijkt daardoor ook het intracellulaire Na verlaagd.

De methode om door middel van een weefselbiopsie de samenstelling van het intra- en extracellulaire vocht te berekenen is echter wel zo aanvechtbaar en onnauwkeurig, dat het ons niet verantwoord lijkt aan uitkomsten er van grote waarde te hechten.

CORT en CORT vonden bij spierbiopsieën uit de uterus en uit de rectus-spier in de normale zwangerschap een verlaagd intracellulair K- en een verhoogd intracellulair Na- en watergehalte, vergeleken met de waarden bij de niet zwangere (gynaec. operaties).

NORDENSTRAHL vond bij toxicose het K-gehalte van hersen- en spiercellen toegenomen.

De opvatting van PARVIAINEN naar aanleiding van het onderzoek van erythrocyten vermeldde we reeds op blz. 54.

We zien dus, dat de onderzoekingen omtrent het intracellulaire Na- en K-gehalte gering in aantal zijn en de conclusies niet eensluidend. Dit laatste zal wel berusten op de onnauwkeurigheid van de gebruikte methoden.

Tenslotte nog iets over de uitwisseling van water en electrolyten tussen moeder en foetus.

FLEXNER, HELLMAN en VOSBURGH en hun medewerkers hebben in een serie naar onze mening volkomen ongeoorloofde proeven bij zwangere radioactief natrium (Na^{24}) en deuteriumoxyde (D_2O) ingespoten, waarna ze meestal per sectio de zwangerschap beëindigden en het

gehalte van deze stoffen in het navelstrengbloed onderzochten. Dit gebeurde op verschillende tijdstippen van de zwangerschap, variërend van de 9e (!) tot de 40e week. Het bleek dat de permeabiliteit van de placenta voor Na en voor water gedurende de gehele zwangerschap toenam tot aan de 36e week, om daarna kritisch te dalen. De permeabiliteit van de placenta voor water bleek vijfmaal zo groot als voor natrium. Het water van het amnionvocht bleek eveneens vijfmaal zo snel ververst te worden als het natrium. In gemiddeld 2,9 uur was al dit water ververst. Bij enkele gevallen van essentiële hypertensie vonden ze dezelfde uitkomsten. Bij een van de twee gevallen van pre-eclampsie bleek de permeabiliteit van de placenta voor Na en water verminderd.

5. DE NIERFUNCTIE GEDURENDE DE ZWANGERSCHAP

Bij de bespreking hiervan willen we er van uitgaan dat de anatomie en de fysiologie van de nier bekend is, voor zover dit de niet zwangere betreft. Ook de diverse methoden van onderzoek die dienen om de nierfunctie te beoordelen, zullen we niet bespreken, maar we verwijzen daarvoor naar de bekende literatuur.

Er zijn verschillende uitstekende overzichten omtrent de kennis van de nierfunctie in de zwangerschap van de hand van DIECKMANN, CHESLEY, SNOEK en PIRSON, BRANDSTETTER en SCHÜLLER, MASTBOOM, FRIEDBERG en anderen. Het is dan ook geenszins onze bedoeling om er een aan toe te voegen, doch we verwijzen alleen naar deze publikaties om vanuit deze bestaande basis verder te kunnen gaan.

De glomerulusfiltratie vereist geen werk door de nier zelf, maar is alleen het gevolg van de werking van het hart. Waar nu het minuut-volume van het hart in de zwangerschap toeneemt en de circulatie veranderingen ondergaat, ligt de veronderstelling voor de hand, dat zowel de circulatie van de nier als de glomerulusfiltratie in de zwangerschap veranderen zullen. Inderdaad wordt gewoonlijk vermeld dat de glomerulusfiltratie toeneemt.

BONSNES en LANGE vonden in de normale zwangerschap een duidelijke toeneming van de glomerulusfiltratie, die al begon in het eerste trimester en ongeveer een maand voor het einde van de zwangerschap het hoogtepunt bereikte; daarna zette een snelle daling in. De uitgangswaarde werd vóór de baring weer bereikt.

PAGE vond in de zevende en achtste zwangerschapsmaand de glomerulusfiltratie tot ongeveer het dubbele toegenomen; hij gebruikte inuline.

Evenals de normale zwangerschap gepaard gaat met een verhoogde glomerulusfiltratie, wordt bij pre-eclampsie doorgaans een vermindering beschreven.

BUCHT vond de glomerulusfiltratie en de stroomsnelheid van het

bloed door de nier (kortweg genoemd de renale bloedstroom) gedurende de zwangerschap evenredig verhoogd.

CHESLEY vond de glomerulusfiltratie, bepaald met de inulineclearance, en de renale bloedstroom, berekend uit de diodrastclearance, in de zwangerschap weinig veranderd. Bij pre-eclampsie en eclampsie bleken beide iets verlaagd te zijn.

DE ALVAREZ geeft voor de glomerulusfiltratie en voor de renale bloedstroom de volgende waarden op:

	Glomerulusfiltratie:	Renale bloedstroom:
Niet zwanger,	125 cc/min. of 180 l/dg,	700 cc/min.
Normale zwangerschap 8e-9e maand,	180 cc/min. of 260 l/dg,	700 cc/min.
Normale zwangerschap à terme,	125 cc/min. of 180 l/dg,	700 cc/min.
Pre-eclampsie en eclampsie,	60 cc/min. of 86 l/dg,	350 cc/min.

Hij vond dus wel een vermeerderde glomerulusfiltratie maar geen ver-grote renale bloedstroom in de normale graviditeit, beide echter wel tot op de helft verminderd bij pre-eclampsie.

De filtratiefractie, dat is het quotiënt van de clearance-uitkomsten voor glomerulusfiltratie en renale plasmastroom, vond hij normaal of verlaagd; bij hypertensie in de graviditeit zelfs verhoogd. Een vaste relatie was er echter niet.

KELLAR geeft voor de glomerulusfiltratie ongeveer dezelfde getallen op als DE ALVAREZ, maar de renale bloedstroom zou bij de zwangere geleidelijk toenemen tot 800 cc/min. in de 30e week, om daarna weer te dalen tot 550 cc/min.

Bij pre-eclampsie is die daling groter (425-500 cc/min).

ASSALI c.s. vonden bij zwangerschapsintoxicaties de glomerulusfiltratie significant verlaagd, de renale bloedstroom minder significant verlaagd.

FRIEDBERG en SCHWARZ vonden met para-aminohippuurzuur (PAH) bij de normale zwangere en bij de zwangere met hypertensie de renale bloedstroom onveranderd. Bij pre-eclampsie was de renale bloedstroom iets verminderd en bij eclampsie duidelijk verminderd, echter niet in die mate dat daarmee de oligurie verklaard zou kunnen worden. De verminderde doorbloeding ging gepaard met verminderde glomerulusfiltratie. Zij vonden met de endogene creatinineclearance een zeer sterk verminderde glomerulusfiltratie, maar met de inulineclearance was die vermindering veel geringer. Zij menen daarom dat bij pre-eclampsie en eclampsie het creatinine tegen de gewoonte in wordt teruggedesorbeerd, omdat het gehele proces van tubulaire terugre-sorptie bij pre-eclampsie en eclampsie duidelijk verhoogd is. Deze

conclusie kan juist zijn, onder voorwaarde dat men er van uitgaat, dat zowel het inuline als het endogene creatinine alleen verwijderd worden door glomerulusfiltratie en dat bovendien de clearance onafhankelijk is van de concentratie van deze stoffen in het plasma.

KÄSER c.s. vonden met de thiosulfaatclearance en de PAH-clearance in de normale zwangerschap zowel de glomerulusfiltratie als de renale bloedstroom duidelijk verhoogd. Bij pre-eclampsie waren beide verlaagd ten opzichte van de waarde bij de niet zwangere. Zowel bij normale zwangerschap als bij pre-eclampsie bleek de filtratiefraction iets verlaagd te zijn.

SOPHIAN heeft ernstige bezwaren tegen de wijze waarop de meeste onderzoekers de renale bloedstroom uit de clearanceproeven berekend hebben. Hij onderschrijft wel de verminderde glomerulusfiltratie bij de toxicose, maar is er van overtuigd, zonder dit aan te tonen, dat de renale bloedstroom vergroot is.

TURNER en HOUCK vonden bij zwangerschapsintoxicatie de glomerulusfiltratie meestal verlaagd, de renale bloedstroom onveranderd of ongelijk veranderd, de filtratiefraction verlaagd.

BRANDSTETTER en SCHÜLLER vonden in de normale zwangerschap een geleidelijke toeneming van de glomerulusfiltratie en van de renale plasmaplasma-stroom. Deze toeneming was in de laatste zwangerschapsmaanden significant. De filtratiefraction veranderde niet en de renale bloedstroom bleef vrijwel onveranderd. De endogene creatinine-clearance en de inulineclearance gaven dezelfde uitkomsten.

Bij zwangerschapsintoxicaties nam de glomerulusfiltratie af, maar de nierdoorbloeding nam minder af. De filtratiefraction verminderde. De terugresorptie van water, keukenzout, urinezuur, ureum en creatinine bleek sterk te stijgen. De endogene creatinineclearance was nu significant kleiner dan de inulineclearance.

We zien dus dat de opvattingen over de glomerulusfiltratie vrijwel eensluidend zijn, maar dat over de renale bloedstroom de meningen nogal uiteen lopen. De oorzaak hiervoor zal vermoedelijk wel zijn, dat aan de methode van berekenen van de renale bloedstroom gemakkelijk fouten kleven. De renale bloedstroom wordt uit de renale plasmaplasma-stroom berekend met behulp van de haematocrietwaarde. En we weten dat de haematocrietbepaling op zichzelf al geen ideale beoordelingsmethode is voor de mate van bloedverduunning. Bovendien wijzen BRANDSTETTER en SCHÜLLER uitvoerig op de betekenis van de verwijde pyela en ureteren in de zwangerschap als mogelijke foutenbron bij clearancebepalingen. Een vergrote dode ruimte behoeft echter niet in te houden dat de clearance vermindert.

Er zijn veel argumenten die pleiten voor een verhoogde tubulaire reabsorptie in de zwangerschap.

Volgens FRIEDBERG en SCHWARZ berust bij pre-eclampsie en eclampsie de oligurie met retentie van water, keukenzout, urinezuur enz. op

een zeer sterk verhoogde tubulaire terugresorptie. Er is dus geen verminderde, maar juist een verhoogde nierfunctie. Daarvoor pleit dat het ureumgehalte van het bloed niet stijgt. Bij verminderde nierfunctie stijgt het ureumgehalte van het bloed wel. Bij eclampsie is de nierfunctie primair intact, maar pas wanneer in de nier secundair anatomische afwijkingen ontstaan, gaat het ureumgehalte van het bloed omhoog. Volgens deze onderzoekers hebben de renale verschijnselen zoals albuminurie, hypertensie, oedeem en oligurie bij zwangerschapsintoxicatie een extrarenale oorsprong en zijn zij aanvankelijk nog snel reversibel. Maar bij lang bestaan van pre-eclampsie of eclampsie kunnen secundair anatomische afwijkingen in de nier ontstaan, en dan is het proces niet reversibel meer. We laten deze laatste opvatting geheel voor rekening van de auteurs.

Voor een verhoogde nierfunctie pleiten misschien de proeven van GOVAN en MC. GILLIVRAY die een modificatie van de zouttest van DIECKMANN toepasten.

Zij gingen uit van vier groepen: groep I gezonde niet zwangeren, groep II gezonde zwangeren, groep III zwangeren met ernstige pre-eclampsie en groep IV zwangeren met chronische nierinsufficiëntie. Bij alle groepen werd, na voorafgaande wateronthouding, 200 cc 5% NaCl-oplossing intraveneus ingespoten. De zoutuitscheiding was bij groep II duidelijk verminderd en bedroeg 2/3 van de hoeveelheid van groep I. Bij groep III was de vermindering nog sterker en bedroeg slechts de helft van de hoeveelheid van groep II. Bij groep IV was de uitscheiding echter veel groter dan bij groep I.

Hun verklaring is dat bij groep II en III de tubulaire reabsorptie verhoogd is, maar bij groep IV verlaagd tengevolge van de nierbeschadiging. Deze laatste conclusie is echter niet met de werkelijkheid in overeenstemming, omdat chronische nierziekten doorgaans niet gepaard gaan met verminderde tubulaire reabsorptie. Mogelijk was dit bij de enkele onderzochte zwangeren van groep IV wel het geval. Het onderzoek zou daarom meer waarde gehad hebben, wanneer ook enige niet zwangeren met chronische nierinsufficiëntie er bij opgenomen waren geweest. Het maakt op ons de indruk, dat de waargenomen verschijnselen eerder berusten op de reeds genoemde vertraagde uitwisseling van water en electrolyten in de vergrote vloeistofcompartimenten.

De schrijvers concluderen dus op aanvechtbare gronden, dat bij de normale zwangerschap de tubulaire reabsorptie verhoogd is en dat er bij pre-eclampsie zelfs een sterk verhoogde tubulaire reabsorptie is, hetgeen wijst op een verhoogde nierfunctie.

Het is STANDER en CADDEN reeds ongeveer 25 jaar geleden opgevallen dat bij zwangerschapsintoxicatie het ureumgehalte van het bloed doorgaans niet verhoogd is, daarentegen het urinezuurgehalte meestal wel. Het creatininegehalte van het bloed vonden zij normaal. Zij

zagen in het verhoogde urinezuurgehalte van het bloed een maatstaf voor de ernst van de toxicose en meenden dat de oorzaak gezocht moest worden in verminderde ontgiftiging door de lever.

CHESLEY heeft door middel van clearanceproeven echter aangetoond, dat het verhoogde urinezuurgehalte van het bloed berust op een verlaagde urinezuurclearance van de nier.

In een serie onderzoeken, waarbij zowel de ureaclearance als de urinezuurclearance bepaald werd, kwam het volgende aan het licht:

In de normale zwangerschap en in de zwangerschap met ongecompliceerde hypertensie zijn de ureaclearance en de urinezuurclearance beide normaal. Bij pre-eclampsie is de urinezuurclearance sterk verlaagd, maar de ureaclearance is meestal normaal of weinig veranderd.

Bij zwangerschap met nierziekte bleken beide gelijkmatig verlaagd, maar in de ernstige gevallen van nierziekte was de ureaclearance toch het meest verlaagd.

Hij meent dat de verlaagde urinezuurclearance berust op een verhoogde tubulaire terugresorptie. Deze verlaagde clearance ging bij pre-eclampsie soms al enkele weken aan de klinische verschijnselen vooraf.

DIECKMANN geeft een overzicht van de literatuur waaruit blijkt dat algemeen een normale of weinig veranderde ureaclearance gevonden wordt bij pre-eclampsie. Hij vermeldt echter zelf vóór de baring toch een lagere ureaclearance te vinden dan post partum. Mijns inziens is dat echter een heel ander feit, dat wel verband kan houden met allerlei andere factoren die samenhangen met het kraambed.

DE ALVAREZ en RICHARDS hebben dezelfde ervaringen als CHESLEY.

CLARK c.s. vonden dat de creatinineuitscheiding bij de gezonde zwangere vrij constant is en niet afwijkt van die bij de niet zwangere. Berekend naar het lichaamsgewicht was er toch een tendens tot dalen bij het vorderen van de zwangerschap. Deze daling was evenredig met de stijging van het lichaamsgewicht. De schrijvers vermoeden daarom dat het creatinine gebruikt wordt voor de groei van uterus, placenta en foetus. Mijns inziens kan dit hoogstens slechts ten dele waar zijn, want de daling van de creatinineuitscheiding ten opzichte van het lichaamsgewicht zal zeker ook berusten op de gewichtstoename door oedeemvorming.

EVANS gebruikte de endogene creatinineclearance als maatstaf voor de beoordeling van de glomerulusfiltratie, evenals andere onderzoekers die we reeds genoemd hebben. Hij zag in de normale zwangerschap de endogene creatinineclearance tot 60% stijgen. Een paar weken voor het einde van de zwangerschap daalde deze clearance weer.

Dit is dus in overeenstemming met hetgeen anderen vonden met de inulineclearance. Bij de lichte gevallen van zwangerschapsintoxicatie zag hij weinig verandering, maar bij de ernstige gevallen van pre-

eclampsie was de clearance sterk gedaald; hetgeen weer zou kunnen pleiten voor een verhoogde tubulaire terugresorptie.

De stijging van de endogene creatinineclearance in de normale zwangerschap was bij de ene persoon veel groter dan bij de andere. Evenzo bleek de mate van daling bij pre-eclampsie sterk individueel te zijn en niet parallel te lopen met de klinische verschijnselen. Wel zag hij de sterkste dalingen bij de ergste gevallen van pre-eclampsie.

HAYASHI combineerde de urinezuurclearance en de endogene creatinineclearance en vond dat beide in de zwangerschap volledig parallel liepen. Er was een stijging van beide clearances tot aan de 32e week, waarin het maximum werd bereikt, daarna ontstond een geleidelijke daling tot aan de baring. Gedurende de gehele graviditeit waren beide clearances hoger dan daarbuiten. De daling na de 32e week werd niet waargenomen bij hypertensie, maar bij pre-eclampsie was deze daling sterker. De daling van beide clearances was in het algemeen sterker naarmate de pre-eclampsie ernstiger verliep. De schrijver meent dat de daling een gevolg is van verminderde glomerulusfiltratie en niet van verhoogde tubulaire reabsorptie. Bij verhoogde tubulaire terugresorptie zouden volgens hem beide waarden niet zo mooi parallel lopen. Deze mening delen wij echter niet. Het parallel lopen van de waarden pleit juist voor verhoogde tubulaire reabsorptie. Een verhoogd urinezuurgehalte van het bloed gaat volgens de schrijver steeds gepaard met een verminderde clearance, maar een normaal urinezuurgehalte van het bloed sluit niet uit dat de clearance toch ernstig verlaagd is, zoals bij toxicose gevonden wordt. Dit kan alleen als er geen exogeen urinezuur gevormd wordt.

Voor de creatinineclearance geldt hetzelfde met dit verschil, dat het creatininegehalte van het bloed zelden flink verhoogd is.

Evenals CHESLEY vond HAYASHI de daling van de clearance soms al enkele weken aan het ontstaan van de toxicose voorafgaan. Een enkele bepaling van de clearance zegt over de ernst van de toxicose niets, maar wel wijst een verdere daling op verergering van het proces. Wanneer de toxicose verbetert gaat de clearance niet omhoog, doch blijft op hetzelfde niveau tot de baring, om daarna weer te stijgen.

Dezelfde clearanceproeven heeft HAYASHI ook voor en na de baring gedaan, waarbij hij weer beide clearances parallel zag lopen. Binnen tien dagen na de baring bleken de uitkomsten van de clearancebepalingen bij gezonde zwangeren en bij zwangeren met pre-eclampsie vrijwel identiek te zijn.

LANCET en FISHER deden geen clearancebepalingen, maar bepaalden bij 522 zwangeren alleen het urinezuur- en het ureumgehalte van het bloed. De urinezuurbepaling in het bloed is eenvoudig, gevoelig, diagnostisch betrouwbaar en heeft volgens hen wel prognostische waarde, want bij verbetering van de toxicose daalt het urinezuurgehalte van het bloed weer. Zij geven de volgende gemiddelde waarden

op voor het urinezuurgehalte van het bloed: normale zwangerschap al of niet gecombineerd met hypertensie: 3,4 mgr%, lichte pre-eclampsie: 5,0 mgr%, ernstige pre-eclampsie: 6,2 mgr%, eclampsie 7,4 mgr%.

Wij vonden het urinezuurgehalte bij normale zwangerschap beneden 6 mgr%, bij toxicose boven 6 mgr%.

Het ureumgehalte van het bloed bedroeg gemiddeld bij dezelfde groepen: 35,5, 24,1, 28,7, en 26,3 mgr%. Uit deze waarden blijkt dat hier geen correlatie is met de aanwezigheid van toxemie.

Dit kwam ook in ons materiaal duidelijk naar voren.

De schrijvers komen tot identieke conclusies als CHESLEY:

Hoog urinezuur- en normaal ureumgehalte van het bloed wijst op toxicose. Laag urinezuur- en normaal of laag ureumgehalte van het bloed wijst op hypertensie in de graviditeit of op normale zwangerschap.

Hoog urinezuur en hoog ureumgehalte van het bloed wijst op nier-aandoening bij de zwangere.

DE ALVAREZ vat de nierfunctie bij pre-eclampsie als volgt samen: verminderde glomerulusfiltratie, verminderde renale bloedstroom, verhoogde tubulaire reabsorptie van water, electrolyten, ureum en urinezuur; de urineproductie is daarbij verminderd; in ernstige gevallen terugresorptie van alle urinebestanddelen, zelfs van creatinine.

Dit laatste leek uit ons onderzoek onwaarschijnlijk.

In zijn laatste publikatie vermeldt DE ALVAREZ de resultaten van clearancebepalingen met inuline en PAH bij 9 gezonde zwangeren, tijdens verschillende perioden van de zwangerschap. Het bleek dat de glomerulusfiltratie en de renale bloedstroom in het eerste trimester van de zwangerschap duidelijk hoger, en in de beide laatste trimesters lager waren dan buiten de zwangerschap.

Aan de hand van de hier opgesomde conclusies van verschillende auteurs geloof ik dat het niet gewaagd is aan te nemen, dat er in de zwangerschap een toegenomen tubulaire reabsorptie is en dat bij pre-eclampsie dit proces nog veel meer is toegenomen. Het feit dat dit stellig het gevolg is van extrarenale factoren, pleit er voor, dat de voorstellingswijze van BORST ook geldt voor de gezonde zwangere en voor de zwangere met pre-eclampsie.

We hebben al in hoofdstuk I vermeld, dat de *houding* van de mens invloed heeft op de uitscheiding van water en zout door de nieren. De meeste onderzoekers hebben hieraan geen aandacht besteed en in de meeste publikaties wordt over de ligging van de patiënt gezwezen. Toch hebben JANNEY en WALKER reeds in 1932 gewezen op de betekenis van de ligging van de zwangere voor de diurese. Zij vonden de grootste urineproductie wanneer de vrouw op de zij lag. Bij rugligging en bij ligging van Trendelenburg was die produktie minder en bij zittende houding was de urineproductie het kleinst.

Geruime tijd heeft men zich niet hiermee bezig gehouden en besteedde niemand aandacht aan de houding van de zwangere bij het onderzoek van de diurese.

De laatste jaren hebben echter opnieuw enkelen dit probleem nader onderzocht.

HENDRICKS en BARNES onderzochten de urineproduktie bij zwangeren in het laatste trimester van de zwangerschap, terwijl zij een constante hoeveelheid water toedienden. Bij zijligging bleek de urineproduktie groter dan bij rugligging, tenminste bij kortdurende proeven. Maar bij langer durende proeven (16 uur) kwam er toch een „doorbraak” bij rugligging en daarna deed de ligging er niet meer toe. Hun conclusie was dat men bij korte observatieperioden wel rekening moet houden met de ligging, maar dat bij langere observatie de ligging geen betekenis heeft.

Een bezwaar tegen de resultaten van dit kortdurende onderzoek is, dat men geen rekening hield met het 24-uurs ritme. De verschillen in de urineproduktie kunnen wel het gevolg zijn van de verschillende tijden van het etmaal en niet een gevolg van de veranderde ligging.

De glomerulusfiltratie en de renale bloedstroom bleken niet te veranderen bij verandering van ligging. Dezelfde verschijnselen werden ook gevonden bij niet zwangeren met een grote tumor in de onderbuik.

De schrijvers vermoeden, dat het verschijnsel een gevolg is van mechanische druk op de ureteren bij rugligging.

PRITCHARD c.s. hebben dit verschijnsel uitvoeriger onderzocht, maar hielden ook geen rekening met het 24-uurs ritme. Zij onderzochten de renale bloedstroom, de glomerulusfiltratie en de water- en Na-uitscheiding bij normale zwangeren à terme en bij zwangeren met pre-eclampsie, zowel in rugligging als in zijligging. De laagste waarden van renale bloedstroom, glomerulusfiltratie en water- en Na-uitscheiding werden steeds gevonden bij pre-eclampsie. Dit is dus in overeenstemming met de opvatting van anderen. Bij verandering van zijligging in rugligging en omgekeerd bleken de normale zwangeren en de pre-eclampticae op dezelfde wijze te reageren.

De veranderingen bij overgang van zijligging in rugligging en omgekeerd bleken individueel sterk te verschillen, maar er waren toch drie groepen te herkennen.

Groep I. Bij overgang van zijligging in rugligging was er een verminderde renale bloedstroom en glomerulusfiltratie en verminderde water- en Na-uitscheiding. Dit alles bleef gehandhaafd bij voortduren van de rugligging.

Groep II. Bij overgang van zijligging in rugligging verminderden alle waarden. Bleef de rugligging voortduren, dan herstelden de renale bloedstroom en de glomerulusfiltratie zich weer, maar de water- en Na-uitscheiding bleef verminderd.

Groep III. Bij overgang van zijligging in rugligging bleven de renale bloedstroom en de glomerulusfiltratie onveranderd, maar de water- en Na-uitscheiding verminderden en bleven verminderd bij voortduren van de rugligging.

De constante daling van de water- en Na-uitscheiding bij rugligging was dus opvallend. Deze daling trad gewoonlijk 10-20 minuten na overgang van zijligging in rugligging op. Bij teruggang in zijligging was het herstel van de diurese eveneens vertraagd.

Twee vrouwen met een grote tumor in de onderbuik toonden soortgelijke veranderingen bij overgang van zijligging in rugligging.

Zeven tot tien dagen na de baring resp. na operatieve verwijdering van de tumor werden, na overgang van zijligging in rugligging of omgekeerd, vrijwel geen veranderingen meer waargenomen.

De oorzaak van het verschijnsel moet niet gezocht worden in uretercompressie, want wanneer wijde harde uretercatheters werden ingebracht in beide ureteren, trad het verschijnsel toch op! De schrijvers menen daarom, dat de oorzaak gezocht moet worden in compressie van de grote venae, die bij rugligging door de zwangere uterus wordt uitgeoefend. Inderdaad is deze verklaring zeer aannemelijk, want bij compressie van de grote venae zal de centrale veneuze druk dalen, hetgeen volgens BORST en MOLHUYSEN aanleiding geeft tot een verminderd minuutvolume van het hart en dientengevolge zullen de nieren water en zout retineren.

Het zal duidelijk zijn dat een onderzoek van de diurese bij de zwangere bij voorkeur in zijligging moet worden uitgevoerd. Daar tot voor kort geen enkele onderzoeker dit gedaan heeft, of zulks althans niet vermeldt, kan daarin de oorzaak liggen voor tegenstrijdige uitkomsten. Alleen in zijn laatste publikatie vermeldt DE ALVAREZ (1956) dat hij de voorkeur geeft aan „wisselligging”, mits niet op de rug.

Het 24-uurs ritme is, voor zover mij bekend, bij de zwangere nooit nauwkeurig onderzocht en er wordt in de literatuur nauwelijks gewag van gemaakt.

EHRNROOTH vond de K-uitscheiding 's nachts het laagst en overdag het hoogst. Hij meent dat het ritme van de water- en zoutdiurese bij de toxicose omgekeerd is. Zijn proeven bewijzen dit echter niet.

6. DE CENTRALE VENEUZE DRUK GEDURENDE DE ZWANGERSCHAP

Voor zover mij bekend is, zijn er geen publikaties omtrent de bepaling van de centrale veneuze druk bij zwangeren, volgens de methode van LEWIS-BORST, beschreven door MOLHUYSEN.

Daar in de zwangerschap het minuutvolume en het bloedvolume toenemen, is te verwachten dat ook de centrale veneuze druk zal stijgen.

PALMER en WALKER vermelden wel dat de stijging van het minuutvolume in de zwangerschap gepaard ging met een verhoogde jugularisdruk en dat aan het einde van de graviditeit het minuutvolume en de jugularisdruk weer tot de norm daalden.

Daar zwangerschapsintoxicatie in uiting nogal overeenkomst vertoont met de verschijnselen die worden waargenomen bij toediening van DOCA of ACTH aan niet zwangeren, heb ik nagegaan wat MOLHUYSEN over dit laatste vermeldt.

Hij zag bij patiënten bij overgang van zoutloos dieet op een dieet dat 10 gram zout per dag bevat de gehele circulatie zich op een hoger niveau aanpassen. Dit was in nog sterkere mate het geval bij toediening van DOCA of ACTH.

Bij overgang van zoutloos dieet op een dieet met 10 gram zout steeg de centrale veneuze druk gemiddeld $\frac{1}{2}$ cm, de schommelingen waren gering. Bij toediening van DOCA of ACTH steeg de centrale veneuze druk gemiddeld $1\frac{3}{4}$ cm. De schommelingen waren nu sterker.

Nu moeten we wel bedenken, dat DOCA of ACTH werd toegediend in een tijdsbestek van dagen, terwijl de zwangerschap een proces is van maanden. De aanpassing van de circulatie in de zwangerschap zal dus veel geleidelijker geschieden. Het is daarom te verwachten dat de centrale veneuze druk in de zwangerschap wel iets toeneemt, maar de schommelingen zullen vermoedelijk niet groot zijn. Aan het einde van de zwangerschap zal ook wel een daling optreden, omdat het bloedvolume en het minuutvolume van het hart dan ook dalen. Daar echter de bepaling van de centrale veneuze druk vrij veel oefening en ervaring vereist, is het niet uitgesloten dat de veranderingen zich aan het oog van de onderzoeker onttrekken.

7. HORMONALE VERANDERINGEN IN DE ZWANGERSCHAP EN BIJ ZWANGERSCHAPSINTOXICATIE

Het is bekend, dat zwangerschap gepaard gaat met een groot aantal veranderingen op hormonaal gebied. We verwijzen daarvoor naar de verloskundige- en endocrinologische handboeken. SMITH en SMITH gaven in 1948 een overzicht van de literatuur en concludeerden toen, dat de functie van de hypofyse, de schildklier, de bijschildklieren, het pancreas en de ovaria bij zwangerschapsintoxicatie niet principieel verschilt van die bij normale zwangerschap. Voor de bijnieren en de placenta geldt dit waarschijnlijk niet; deze organen ontplooiën misschien wel bij zwangerschapsintoxicatie een andere activiteit. Behalve de placenta en de bijnier hebben, volgens DIECKMANN, mogelijk ook de hypofyse en de schildklier betekenis bij de problematiek van de zwangerschapsintoxicatie.

Er zijn bij zwangeren op zijn minst twee factoren die de beoordeling van de functie der endocriene klieren bemoeilijken:

1. De werking van de foetale klieren met interne secretie en de mogelijke invloed daarvan op het moederlijke organisme. Vermoedelijk is deze invloed niet groot.

2. De hormoonproduktie van de placenta heeft stellig een grote betekenis voor het moederlijke organisme. Vele hormonen, die bij de niet zwangere alleen afkomstig zijn van de hypofyse, de ovaria, de bijniere enz. worden in de zwangerschap, mogelijk in iets gewijzigde vorm, ook geproduceerd door de placenta. Daardoor is de wederzijdse beïnvloeding van placenta en klieren met interne secretie zo moeilijk te beoordelen. Het gevolg is dan ook dat degene die de uitgebreide literatuur naspeurt, bijkans in een doolhof van vragen en hypothesen terecht komt.

Wij zullen aan deze problemen voorbijgaan en alleen die feiten opsommen die min of meer algemeen aanvaard worden, of die voor het begrip van het onderlinge verband noodzakelijk zijn.

De uitscheiding van *oestrogene stoffen* neemt van ongeveer de 12e zwangerschapsweek af geleidelijk maar sterk toe en bereikt het maximum bij de baring of kort daarvoor (VENNING). Bij zwangerschapsintoxicatie is de uitscheiding doorgaans veel lager (SMITH en SMITH, STROINK e.a.). Hetzelfde geldt voor de uitscheiding van *pregnandiol* (BROWNE, SMITH, PIGEAUD, BURTHIAULT, EICHENBERGER). De curve hiervan loopt echter niet geheel parallel met die van de oestrogene stoffen.

Vermoedelijk berust de sterk verlaagde uitscheiding van oestrogene stoffen en van pregnandiol bij zwangerschapsintoxicaties op verminderde oestron- en progesteronproduktie door de insufficiënte placenta. DE WATTEVILLE vond bij de zwangerschapsintoxicatie de pregnandioluitscheiding laag, wanneer het kind dood geboren werd of duidelijk onderontwikkeld was en hoog, wanneer het kind leefde en normaal ontwikkelde was. In ons land werd in de Utrechtse vrouwenkliniek eveneens een sterk verlaagde pregnandioluitscheiding bij zwangerschapsintoxicatie gevonden.

De uitscheiding van *gonadotrophinen* toont onmiddellijk na het ontstaan der zwangerschap een duidelijke stijging. Omstreeks de zesde zwangerschapsweek vindt een kritische en zeer sterke stijging van de uitscheiding van gonadotrophinen plaats. Het hoogtepunt duurt slechts enkele dagen en de hierop volgende daling is vrijwel even steil als de stijging was. De daling gaat door tot het niveau van vóór de stijging ongeveer weer bereikt is en deze spiegel blijft gedurende de rest van de zwangerschap gehandhaafd. Bij zwangerschapstoxicose is de uitscheiding van de gonadotrophinen meestal gestegen, maar er is geen correlatie tussen de hoogte van de gonadotrophinenspiegel en de ernst van de toxicose (SMITH en SMITH, LLOYD, LORAINE).

LLOYD en HUGHES c.s. vergeleken het uitscheidingspatroon van pregnandiol, gonadotrophinen en corticosteroiden bij gezonde zwan-

geren en bij zwangeren met toxicose. Bij zwangerschapsintoxicatie bleken de toppen van de gonadotrophinen en de corticosteroiden sterk verhoogd, maar van het pregnandiol duidelijk verlaagd ten opzichte van de normale zwangerschap. Vermoedelijk moet de oorzaak gezocht worden in een veranderde fysiologie van de placenta.

De totale uitscheiding van *17-ketosteroiden* schijnt tegen het einde van de zwangerschap enigszins toe te nemen (VENNING e.a.), maar daalt iets bij de toxicose, parallel met de daling van de pregnandiol-uitscheiding (COLLARD, HEGNAUER). De verhouding tussen de diverse fracties wijzigt zich ook gedurende de zwangerschap (HUIS IN 'T VELD, NUYENS).

De uitscheiding van *corticosteroiden* neemt volgens de meeste onderzoekers in de zwangerschap toe. Deze stijging is volgens sommigen difasisch, eerst een matige stijging in het 1e trimester, daarna een daling tot de norm in het tweede trimester, en tenslotte een sterke stijging in het derde trimester (GEMZELL, VENNING, STAEMMLER). Over de uitscheiding van corticosteroiden bij normale en bij pathologische zwangerschap bestaan diverse publikaties. In de laatste jaren zijn daar overzichten van gegeven door MASTBOOM, VENNING c.s., DAVIS en PLOTZ, VERSCHOOF en anderen, zodat we daarnaar verwijzen kunnen. We volstaan slechts met te vermelden, dat bij zwangerschapsintoxicatie zowel een normale als een verhoogde uitscheiding van corticosteroiden gevonden wordt.

Er van uitgaande dat er een mineralocorticoid van de bijnierschors moest bestaan, heeft men lang verondersteld, dat het desoxycorticosteron (DOC) het hormoon was dat de electrolytenhuishouding reguleerde. Voor deze opvatting pleitten diverse klinische waarnemingen, o.a. het feit dat men bij patiënten met de ziekte van ADDISON met DOCA het mineraalevenwicht kon herstellen en handhaven. Men was echter niet in staat aan te tonen dat de bijnier zelf DOC kan produceren in een enigszins betekende hoeveelheid en men vroeg zich dus af, of DOC wel in het menselijk lichaam voorkwam. Daartegenover staat de treffende overeenkomst tussen de verschijnselen die men waarneemt bij overdosering met DOCA en de verschijnselen van zwangerschapsintoxicatie, zodat men zich toch niet aan de indruk kon onttrekken, dat DOC of een DOC-achtige stof bij zwangerschapsintoxicatie wel degelijk wordt geproduceerd. (PARVIAINEN c.s., MASTBOOM e.a.).

Nu enkele jaren geleden door de samenwerking van verschillende onderzoekers (SIMPSON en TAIT, REICHSTEIN, WETTSTEIN c.s.) een nieuw sterk werkend mineralocorticoid, het *aldosteron*, uit de bijnier geïsoleerd, chemisch geïdentificeerd en gesynthetiseerd is, is men mogelijk het echte bijniercorticoid op het spoor gekomen. Of het aldosteron alleen mineralocorticoid is, of ook glucocorticoïde werking ontvouwt, is een vraagstuk op zichzelf, dat hier buiten beschouwing blijft. De stof wordt slechts in kleine hoeveelheden door de bijniere

afgescheiden, maar werkt zeer veel sterker zoutretinerend dan DOC (minstens 25 maal zo sterk), vermeldt SCHWARZ in zijn overzicht. Behalve kwantitatieve, zijn er echter ook belangrijke kwalitatieve verschillen tussen de werking van DOC en aldosteron.

De aldosteronsecretie van de bijnier schijnt niet afhankelijk te zijn van de ACTH-produktie door hypofyse-voorkwab of placenta, maar mogelijk kan aldosteron wel de ACTH-afscheiding van de hypofyse remmen.

Zoals verwacht mocht worden zijn er thans ook onderzoeken gaande omtrent de betekenis van het aldosteron voor de zwangerschapsintoxicatie. Zwangeren scheiden in het algemeen meer aldosteron uit dan niet zwangeren (BARNES en QUILLIGAN, MARTIN en MILLS).

Bij de toxicosepatiënten als groep vonden BARNES en QUILLIGAN het gemiddelde aldosteroneffect van de urine groter dan bij een groep gezonde zwangeren, maar de individuele verschillen bleken zeer groot in elke groep: bij normale zwangerschappen werden hoge waarden gevonden, terwijl omgekeerd bij toxicosen juist lage waarden voorkwamen. Het aldosteroneffect van de urine was doorgaans niet in overeenstemming met de ernst van de toxicose. Bij toenemen van de diurese verminderden de gevonden waarden. Toediening van steroïde hormonen en van ACTH gaf geen duidelijke verandering van de aldosteronuitscheiding. Zoutrestrictie in het laatste trimester van de zwangerschap gaf enige toeneming van de aldosteronuitscheiding, K-toediening gaf geen toeneming. De schrijvers veronderstellen, dat een verhoogde aldosteronproduktie niet de oorzaak is van het oedeem bij de toxicose, maar er wellicht het gevolg van is.

MARTIN en MILLS vonden geen verschil tussen de aldosteronuitscheiding in de normale zwangerschap en bij zwangerschapsintoxicatie, maar wel was de uitscheiding groter dan bij niet zwangeren. Zij vermoedden dat de verhoogde aldosteronproduktie het gevolg is van een compensatoir aan andere factoren die de Na-uitscheiding bevorderen. VENNING c.s. kregen dezelfde uitkomsten. Zij vroegen zich ook af wat hier oorzaak en gevolg is.

Mogelijk identiek met het aldosteron is de door LUETSCHER en later door GORDON en CHART c.s. gevonden zoutretinerende factor (SRF) in de urine. Deze factor bleek bij pre-eclampsie sterk verhoogd voor te komen in de urine en na de baring binnen enkele dagen te verdwijnen. Bij gezonde zwangeren was er hoogstens een lichte verhoging.

Bij bijniersufficiëntie kwam SRF niet in de urine voor. In placenta-extracten kwam het zeer weinig voor.

Sedert de ontdekking van het ACTH en de ontwikkeling van de adaptatietheorie van SELYE, heeft het niet aan pogingen ontbroken een veronderstelde overproduktie van dat hormoon in oorzakelijk verband te brengen met de toxicose (PARVIAINEN c.s., GARRETT). Men meende zich hierin gesteund door het feit, dat bij de niet zwangere

ACTH-toediening verschijnselen kan oproepen, die grote overeenkomst vertonen met die van zwangerschapsintoxicatie. Daar staat echter tegenover dat, voor zover mij bekend, zelden een verhoogde ACTH-uitscheiding of een verhoogde corticotrope activiteit van het bloed bij zwangerschapsintoxicatie is aangetoond. Alleen ELERT vermeldt dit wel.

Ook het effect van ACTH- en cortisontoediening aan zwangeren geeft geen steun aan deze hypothese. Deze stoffen zijn blijkbaar niet in staat om bij gezonde zwangeren verschijnselen van toxemie op te roepen, of bij zwangeren met toxemie de verschijnselen te verergeren. Toch noemt MARGULIS een geval van eclampsie post partum, waarbij in de zwangerschap veel ACTH nodig was om asthma te behandelen.

Het is reeds lang bekend, dat de placenta geslachtshormonen en gonadotrope hormonen produceert. Daarnaast is de laatste jaren door verschillende onderzoekers uit de placenta ACTH geïsoleerd (ASSALI c.s., OPSAHL en LONG), en werden ook „corticosteroiden” in de placenta aangetoond (in ons land door MASTBOOM c.s.).

Op zichzelf bewijzen deze vondsten natuurlijk nog niet, dat de placenta deze hormonen inderdaad zelf maakt. We nemen dit wel aan, maar het zou ook kunnen zijn dat de placenta die stoffen alleen maar opslaat.

In de veronderstelling dat de placenta deze hormonen inderdaad produceert, is er een hele literatuur ontstaan die zich bezig houdt met vragen omtrent de wisselwerking tussen de hypofyse, de bijnier, de placenta en de foetale bijnieren. Wie zich in deze materie wil verdiepen leze de publikaties van PARVIAINEN c.s. (1950), MASTBOOM (1952, 1953, 1954 en 1955), DAVIS en PLOTZ (1956) en VERSCHOOF (1957).

Wij volstaan met alleen te vermelden dat volgens EASTMAN drie punten thans vrijwel algemeen aanvaard worden:

1. de bijnierschorsactiviteit neemt in de zwangerschap toe,
2. deze toegenomen activiteit is het gevolg van stimulering door ACTH dat afkomstig is van de placenta,
3. bovendien is de bijnierschors in de zwangerschap meer gevoelig voor stimulering.

In hoeverre bij zwangerschapsintoxicatie de functie van de bijnierschors verder is toegenomen dan wel afgenomen, is nog geenszins duidelijk. Hetzelfde geldt voor de produktie van bepaalde hormonen door de placenta.

Tenslotte nog iets over het *antidiuretisch hormoon* van de hypofyse-achterkwab (ADH).

Het ligt voor de hand dat men gemeend heeft, dat het ADH een belangrijke oorzakelijke betekenis heeft bij zwangerschapsintoxicatie. Een verhoogde ADH-produktie zou dan verwacht mogen worden.

De feiten lijken hier echter niet mee in overeenstemming te zijn. Daar zijn allereerst de waarnemingen van pre-eclampsie bij patiënten met diabetes insipidus (DIECKMANN, NASH e.a.).

Zowel bij gezonde zwangeren als bij zwangeren met toxemie werd geen toegenomen antidiuretische activiteit van het serum gevonden (HUGHES en LLOYD c.s.). MC. CREARY vond dit echter wel.

Omgekeerd wordt zelfs vermeld, dat pitressine door bloed uit de tweede helft van de normale zwangerschap en van de zwangerschap met toxemie onwerkzaam gemaakt wordt. Bloed van niet zwangeren geeft daarentegen geen verlies van antidiuretisch effect (DIECKMANN c.s., MC. CARTNEY c.s.).

PAGE heeft aangetoond, dat het antidiuretisch effect wel degelijk aanwezig is in het bloed van de zwangere, maar dat dit ogenblikkelijk te niet gedaan wordt door een enzym, pitocinase, dat in grote hoeveelheden door de placenta wordt geproduceerd. Deze destructie gaat zo snel, dat elke 90 seconden de helft van het aanwezige ADH onwerkzaam gemaakt wordt.

Een verhoogde ADH-afscheiding door de hypofyse-achterkwab bij zwangerschap en wellicht een nog verdere verhoging bij toxicose is dus zeker niet uitgesloten, maar dit zal alleen effect kunnen hebben, wanneer de pitocinaseproductie door de placenta afneemt.

Inderdaad heeft CAVALLERO aangetoond, dat het ADH-gehalte van de hypofyse-achterkwab bij eclampsie belangrijk toeneemt. MC. CREARY vond ook een hogere antidiuretische activiteit van het plasma naarmate de toxemie erger was.

Behalve pitocinase heeft ook progesteron een remmende werking ten opzichte van pituitrine (SNIJDER).

Daar staat weer tegenover dat oestron de gevoeligheid voor pituitrine ongeveer tienmaal doet toenemen (BYROM).

We zien dus dat er in de zwangerschap een evenwicht ontstaat tussen de ADH-productie door de hypofyse-achterkwab en de productie van pitocinase, progesteron en oestron door de placenta. Het zou heel goed mogelijk kunnen zijn, dat dit evenwicht bij zwangerschapsintoxicatie verstoord wordt tengevolge van onvoldoende werking van de placenta. Zou hier wellicht het frequent optreden van partus praematurus bij toxicose mee kunnen samenhangen?

De waargenomen antidiuretische activiteit van urine en placenta-extracten heeft geen betekenis, daar dit verschijnsel berust op bacteriële verontreiniging (BYROM, KRIEGER c.s.).

THERAPEUTISCHE OVERWEGINGEN EN
TOEPASSINGEN BIJ ZWANGERSCHAPSTOXEMIE

1. DE ETIOLOGISCHE ACHTERGROND VAN ONS THERA-
PEUTISCH HANDELEN

Natuurlijk zouden we de behandeling van de toxemie graag zo willen instellen, dat de oorzaak van de aandoening wordt weggenomen. Helaas moeten we dan vaststellen, dat we daarin falen, omdat de etiologie van de toxemie niet bekend is. Daar met name het vóórkomen van eclampsie al van ouds bekend is en men op allerlei wijzen gepoogd heeft het ontstaan er van te verklaren, wordt niet ten onrechte gesproken van „de ziekte van de theorieën”.

THEOBALD geeft een opsomming van niet minder dan circa 50 verschillende theorieën, waarmee men in de laatste 100 jaar de genese van eclampsie heeft trachten te verklaren. Hij meent dat een dergelijke theorie alleen compleet is, wanneer alle waarnemingen er mee verklaard kunnen worden en hij geeft daartoe 16 verschillende criteria waaraan voldaan moet worden. Geen enkele theorie voldoet aan alle criteria, en met name wordt er op gewezen, dat de meeste op vele punten falen. De oudste hypothesen bleken van zuiver mechanisch karakter te zijn: verhoogde druk op de ureter, verhoogde druk op de niervenae, verhoogde intra-abdominale druk enz.

Daarna kwam de periode van de hypothesen waarbij men zich voorstelde dat toxische invloeden werkzaam waren: vergiftiging met ureum of creatinine, met toxinen, met zout enz. De namen zwangerschapstoxicose, -toxemie, -intoxicatie ontleen hun oorsprong aan dergelijke opvattingen.

En tenslotte de moderne theorieën, waarbij een mechanisch en een toxisch moment in een nieuw gewaad gestoken zijn. De mechanische factor is nu verhuisd naar de uteruswand of naar de placenta; en wat vroeger toxine heette, heet thans hormoon. Ook thans worden oorzaak en gevolg nog steeds verward, maar omdat de moderne hypothesen ingewikkelder geworden zijn, valt die verwarring niet meer zo duidelijk in het oog.

We zullen alleen de belangrijkste van de tegenwoordige inzichten opsommen en daarna nagaan of er mogelijk bepaalde therapeutische maatregelen uit voortvloeien.

Ongetwijfeld worden tegenwoordig de theorieën die de nadruk leggen

op een veronderstelde ischaemie van de zwangere baarmoeder of van de placenta het meest algemeen aanvaard.

Reeds in de twintiger en dertiger jaren heeft BEKER in een reeks publikaties gewezen op het belang van een goede bloedvoorziening van de zwangere baarmoeder.

Zijn inzichten komen in het kort op het volgende neer:

Het groeiende ei in utero heeft een steeds groter wordende behoefte aan zuurstof en voedselbestanddelen. Hieraan kan alleen tegemoet gekomen worden wanneer niet alleen de uterusspier, maar ook de baarmoedervaten hypertrofieren, zodat een ruime bloedtoevoer naar de zwangere uterus mogelijk wordt. Deze ruime bloedtoevoer wordt alleen dan mogelijk, wanneer de totale hoeveelheid bloed toeneemt, het minuutvolume van het hart toeneemt, of wanneer er in de periferie vaatvernauwing optreedt. Stoornissen in het evenwicht bij de zwangerschap kunnen ontstaan, wanneer het minuutvolume van het hart niet verder opgedreven kan worden, wanneer de aanpassing van de vaten in de periferie te wensen over laat (zoals bij essentiële hypertensie het geval kan zijn), of wanneer de circulatie in de uterus bemoeilijkt is. In al deze gevallen moet, wil de uterus voldoende van bloed voorzien worden, de verhoogde weerstand overwonnen worden. Dit geschiedt door de verhoging van de bloeddruk, welke meestal bereikt wordt door vernauwing van de bloedvaten in andere, sterk gevasculariseerde gebieden. Eclampsie zou ontstaan als het lichaam er niet in slaagt de doorstroming van zeer gewichtige vaatgebieden op peil te houden.

Inderdaad vond BEKER de vascularisatie in de uterus van een eclamptica, door inspuiten met barium, veel minder goed dan in de uterus van een gezonde zwangere.

De theorie legt de nadruk op het mechanische moment van verhoogde weerstand. Dit valt al direct op wanneer hypertrofie van de uterusspier en van de uterusrvaten als het ware in een adem genoemd worden. Hypertrofie van de vaten, waarmee bedoeld wordt vaatverwijding met dikker worden van de vaatwand, behoeft echter niet gebonden te zijn aan een constante druk van buiten door gelijktijdige hypertrofie van de uterusspier; en omgekeerd. De betekenis van de uterusspier zou er dus buiten gehouden kunnen worden, zonder aan het principe van de theorie iets af te doen.

Waar we bovendien weten hoe weinig zuurstof het groeiende ei nodig heeft, is het maar de vraag of wel ooit de hypertrofie van de vaten onvoldoende is, om aan de toegenomen zuurstofbehoefte te voldoen. Maar zelfs al zou dit het geval zijn, dan zou het lichaam heel goed die onvoldoende zuurstofvoorziening op een andere manier kunnen compenseren, zonder verhoogde weerstand in het stroomgebied. Trouwens hoe is die verhoogde weerstand aan te tonen of te meten?

De vereiste bloedtoevoer naar de uterus is heus wel te bereiken zonder

vergroting van het minuutvolume en zonder vaatvernauwing in de periferie. Dit is wel gebleken bij de aanwezigheid van grote myomen. Er wordt ook voorbijgegaan aan de mogelijkheid, dat de onvoldoende bloedvoorziening van de baarmoeder een onderdeel zou kunnen zijn van algemene vaatvernauwing tengevolge van de ontstane toxemie. Wanneer de veronderstelde onvoldoende bloedvoorziening van de zwangere baarmoeder zou berusten op een te strakke spanning van het orgaan om zijn inhoud of op onvoldoende ontwikkelde vaten, en vaatconstrictie inderdaad een aanpassingsmaatregel was, dan zouden geneesmiddelen, die algemene bloeddrukdaling geven, nadelig moeten zijn. Steeds meer neemt men juist aan, dat deze middelen van voordeel zijn bij de behandeling. Verder wordt de fout gemaakt dat diverse factoren die niets met elkaar uitstaande behoeven te hebben, min of meer van elkaar afhankelijk gesteld worden.

Deze theorie is zo mechanisch van karakter dat, zonder ingrijpende wijzigingen, dezelfde redenering zou kunnen gelden bij vrouwen met chronische nefritis en een groot myoom.

Aan de mechanische voorstellingswijze van BEKER meent v. BOUWDIJK BASTIAANSE tegemoet te komen, door de factor van onvoldoende bloedvoorziening eenvoudig „te verplaatsen naar de volgende halte” en te wijzen op onvoldoende bloedvoorziening van de intervillieuze ruimte. Hij ziet zich hierin gesteund door de experimenten van MASTBOOM. Bij 8 zwangere honden heeft MASTBOOM een kunstmatige ischaemie van de zwangere baarmoeder opgewekt door vernauwing van de arteriae uterinae, of door vernauwing van de aorta beneden de aftakking van de arteriae renales. De bloeddruk steeg daarna langzaam. Dit was niet het geval bij niet zwangere honden. Hij concludeerde daaruit dat onvoldoende bloedvoorziening van de intervillieuze ruimte toxische stoffen doet ontstaan, die de toxicose veroorzaken. Hij vergat echter dat de hond geen intervillieuze ruimte in de placenta heeft („placenta endotheliochorialis”).

MASTBOOM vermoedt, dat de in deze onvoldoende doorstroomde ruimte ontstane toxische stoffen hormonale produkten zijn. Via een aantal aanvechtbare hypothesen komt hij tot de veronderstelling dat deze hormonale produkten aanleiding geven tot abnormale retentie van water en zout. STOLTE heeft op deze theorie dan ook ernstig kritiek uitgeoefend.

Het is opvallend hoe de ischaemietheorie, om die nu maar kortweg zo te noemen, overal bijval vindt. In zijn proefschrift bespreekt LENTERS de theorie nog eens en komt tot de slotsom dat er „toch ook wel bezwaren” zijn. Hij noemt een viertal bezwaren die zeker wel steekhoudend zijn, maar men krijgt de indruk dat hij schiet met een windbuks waar kanonschoten noodzakelijk zijn.

Als tegenargument tegen de ischaemietheorie noemt THEOBALD het volgende „unieke experiment van de natuur”: Bij een vrouw van 33

jaar ontstond in de 31e zwangerschapsweek een grote dubbelzijdige embolie van de arteria iliaca interna, waardoor beiderzijds de femoralispols niet meer te voelen was en de vrouw niet meer kon lopen. Pas na het kraambed werd de zeer grote embolus verwijderd. De zwangerschap verliep ongestoord, er ontstonden geen verschijnselen van toxemie en er werd op de normale tijd een gezond kind geboren van 2800 gr.

Mc. GAUGHEY meent dat de circulatieveranderingen van de normale zwangerschap het gevolg zijn van de arterioveneuze shunt, de intervillieuze ruimte, en van de geleidelijk toenemende weerstand in die shunt. Bij toxemie zou de weerstand in de shunt vroeger verhoogd zijn en hoger worden dan bij normale zwangerschap. Overigens worden dezelfde denkfouten gemaakt.

BIENIARZ zoekt de oorzaak in een belemmerde afvoer van bloed uit de uterus. Hij zag op 25.000 baringen 95 maal placenta praevia en 68 maal eclampsie, doch nimmer een samengaan van die twee. Hij vraagt zich daarom af, of implanting van de placenta hoog in het corpus uteri niet samengaat met een bemoeilijkte drainage, die dan in hoofdzaak via de vena ovarica zou plaats hebben. Bij een lage implanting van de placenta zou het bloed veel gemakkelijker worden afgevoerd via de vena uterina. De kans op eclampsie zou groter kunnen zijn bij een hoog ingeplante placenta. De gedachtengang is nieuw, maar helaas toont statistische berekening van zijn getallen aan, dat op zijn materiaal de kans op samengaan van placenta praevia en eclampsie ook praktisch nul is.

BARTHOLOMEW c.s. „rijden nog een halte verder” en zoeken de oorzaak voor de toxemie en voor de verminderde doorstroming van de intervillieuze ruimte in het foetale gedeelte van de placenta. De inzichten van BARTHOLOMEW komen op het volgende neer:

De foetale venae in de placenta hebben sphincters (SPANNER). Door een nader te bespreken oorzaak treedt spasme op in een aantal van deze sphincters, zodat het bloed niet meer weg kan uit de betreffende venae. Daardoor treedt stuwning op in dat veneuze gebied, met als gevolg capillairverwijding en zwellen van de vlokken. De vlokken komen nu dichter op elkaar te liggen, zodat (secundair) de intervillieuze ruimte kleiner wordt en de circulatie moeilijker. Dit leidt tot degeneratie en necrose van het chorionepitheel en infarctvorming. De infarcten zijn de bron van toxische stoffen die in de moederlijke circulatie komen. Deze toxische stoffen veroorzaken de toxicose.

Algemeen wordt de fout gemaakt dat men spreekt van infarcten in de placenta, terwijl men plekken van coagulatieneecrose bedoelt. Deze onjuiste benaming heeft zo algemeen ingang gevonden, dat we korthedshalve de term ook maar gebruiken.

Het proces begint dus in de foetale venae in de placenta. BARTHOLOMEW c.s. vermoeden dat de sphincters van deze venae, evenals de spierwand van de uterus, gevoelig zijn voor pituitrine. De infarct-

vorming en daardoor het ontstaan van de toxicose zou dus berusten op een verhoogde hormonale prikkeling door de achterkwab van de hypofyse. Hiermee kan echter de zaak nog niet als afgedaan beschouwd worden. Op blz. 75 vermeldde we immers al, dat er in de zwangerschap een evenwicht is tussen de ADH-produktie door de hypofyse-achterkwab en de produktie van pitocinase, progesteron en oestron door de placenta. De pitocinase- en progesteronproduktie door de placenta neemt kort voor of tijdens de baring af. Door de daling hiervan vermindert de afbraak en de remming van het pituitrine.

Pituitrine zou dus in de bloedbaan toenemen en volgens BARTHOLOMEW de infarctvorming en de toxicose bevorderen.

Maar ... het zou natuurlijk weer even goed andersom kunnen zijn! De verminderde afscheiding van pitocinase en progesteron zou juist kunnen berusten op de infarctvorming, waardoor immers de functie van de placenta zal afnemen.

BARTHOLOMEW meent trouwens zelf, dat er geen essentieel verschil is tussen het gebeuren aan het einde van de normale graviditeit en dat bij de toxicose. Bij de toxicose heeft hetzelfde proces alleen eerder plaats, vermoedelijk omdat de placentafunctie dan eerder afneemt. Mogelijk houdt daarmee verband het feit, dat bij de toxicose zo vaak de baring te vroeg begint. Maar waarom de placentafunctie in deze gevallen eerder afneemt is nog steeds een onbeantwoorde vraag. Berust dit op onvoldoende aanleg van het orgaan omdat de uterus in die gevallen onvoldoende mogelijkheid biedt? Of op onvoldoende hormonale beïnvloeding bij en voor de innesteling van het ei (THEOBALD)?

Een ander argument tegen de theorie van BARTHOLOMEW is, dat men de toxische stoffen afkomstig van de infarcten niet kan aantonen. Het belangrijkste bezwaar is echter dat pituitrine weliswaar waterretentie geeft, maar zeker geen zoutretentie.

In ons land poogde DE BRUÏNE, door inspuiting van een hypertoonische zoutoplossing bij zwangeren, de produktie van ADH te doen toenemen, in de hoop aldus de baring op te wekken. De resultaten waren weinig overtuigend.

FRANKLIN en SOPHIAN zoeken de oorzaak van de toxemie in pathologische uitzetting van de uteruswand; maar op een geheel andere wijze dan BEKER, v. BOUWDIJK BASTIAANSE, MASTBOOM en anderen aannemen.

In een reeks fraaie dierexperimenten hebben FRANKLIN en SOPHIAN aangetoond, dat plotselinge uitzetting van de uterus, de blaas of de darm, bij konijnen de niercirculatie verandert in de zin zoals TRUETA c.s. hebben aangegeven. De verandering van de nierdoorstroming bleek op twee wijzen plaats te hebben.

Dit was te demonstreren bij plotselinge rekking van de uterus. Zij zagen de nierschors bij acute uitzetting van de uterus terstond verbleken; wanneer de uitzetting gestaakt werd, kreeg de nier de oorspron-

kelijke kleur terug. Bij gedenerveerde nieren was dit niet het geval. Daarnaast zagen zij een later optredende, maar langer aanhoudende verbleking van de nierschors, die ook ontstond bij gedenerveerde nieren. De snelle reactie verklaren zij door uterorenale reflexwerking, de langzame door een hormonale reactie van de bijnierschors. Het bleek dat de verbleking van de nierschors het gevolg was van vernauwing van de nierarterie, ischaemie van de corticale glomeruli en inschakelen van de juxtamedullaire glomeruli zoals beschreven door TRUETA c.s. De onderzoekers menen dat de uterorenale reflex de basis van de toxicose vormt.

Tegen deze theorie zijn minstens drie bezwaren in te brengen:

1. Het is nog steeds niet aangetoond dat de zogenaamde Trueta-shunt inderdaad bij de mens voorkomt.

2. Langs welke zenuwbaan komt de uterorenale reflex tot stand? Alleen het feit dat gedenerveerde nieren het verschijnsel niet tonen, vormt onvoldoende bewijs voor de aanwezigheid van een reflexbaan. Op z'n minst zou men zich dan toch een voorstelling wensen langs welke weg de reflex zou kunnen lopen, teneinde met nieuwe experimenten deze zaak verder te kunnen onderzoeken.

3. Men mag acute uitzetting van de uterus bij het niet zwangere konijn niet vergelijken met de langzame uitzetting bij de menselijke zwangerschap, zelfs al is deze rekking pathologisch groot.

Geheel andere opvattingen huldigen PARVIAINEN c.s., GARRETT, ELERT en anderen. Deze onderzoekers zijn, evenals MASTBOOM, getroffen door de overeenkomst tussen de verschijnselen van de toxicose en die van experimentele intoxicatie met DOCA of ACTH. Zij menen dat de oorzaak gezocht moet worden in hyperfunctie van de bijnierschors.

PARVIAINEN c.s. betogen in verschillende publikaties, dat zij de toxicose als een adaptatieziekte beschouwen.

Reeds in 1936 was het SELYE opgevallen, dat dieren die blootgesteld werden aan verschillende niet specifieke prikkels zoals koude, inspanning, infecties enz., tijdens de toeneming van hun weerstand tegen die prikkels, reageerden met een uitstorting van bijnierschorshormonen. Het bleek echter dat de toegenomen produktie van bijnierschorshormonen onder invloed van de stress, zelf de oorzaak kon zijn van verschillende aandoeningen. In zijn bekende theorie van het adaptatiesyndroom noemde hij deze aandoeningen adaptatieziekten, die hij weer onderscheidde in hypo-, hyper- en dysfunctionele adaptatieziekten. Hij plaatste eclampsie met een vraagteken in de hyperfunctionele groep. Volgens SELYE is het organisme gevoeliger voor adaptatieziekten wanneer het dieet veel zout bevat.

Uitgaande van de theorie van het adaptatiesyndroom verklaarden PARVIAINEN c.s. het ontstaan van toxicose als volgt: Stress ontstaat in de laatste zwangerschapsmaanden, wanneer de vrouw niet in staat is

aan de behoeften van de groeiende foetus te voldoen. Zij verkeert dan in een toestand van relatieve bijnierschorsinsufficiëntie. Hierdoor wordt de hypofyse geprikkeld tot een verhoogde ACTH-produktie en ontstaat een excessieve secretie van bijnierschors hormonen, met als gevolg retentie van water en zout. In elke zwangerschap zijn de omstandigheden gunstig voor de hyperfunctionele adaptatieziekte, de toxicose. De bijnier behoeft met de produktie van corticosteroiden maar iets over het doel heen te schieten en dan is de toxicose er al. Of de toxicose inderdaad manifest zal worden, hangt af van constitutionele of verkregen zwakte van organen of orgaansystemen (vaat-nieraandoeningen, neiging tot convulsies enz.) en van uitwendige omstandigheden (veel Na in het dieet, vitaminedeficiënties enz.).

De schrijvers menen dat de verschijnselen van de toxicose het gevolg zijn van overproduktie van bijnierschors hormonen. Inderdaad toonden zij ook aan dat toxicose vaker voorkomt bij een hoge dan bij een lage uitscheiding van corticosteroiden.

Vrijwel dezelfde opvattingen als PARVIAINEN heeft GARRETT. Deze auteur meent dat stress de primaire oorzaak is van toxicose. Hij onderscheidt mechanische en emotionele stress, die doorgaans zullen samenwerken om toxicose op te roepen via verhoogde ACTH-secretie door de hypofyse. Hij ziet de mechanische stress in de uitzetting van de uterus en de buikwand en alle lichamelijk ongemak als gevolg van de graviditeit. De emotionele stress spreekt voor zichzelf. Bij eclampsie tijdens of na de baring komt daar nog de stress van de baring bij. Al deze vormen van stress prikkelen de hypofyse tot verhoogde ACTH-produktie.

De betekenis van emotionele stress lijkt mij zeer overdreven. Als dat waar was zou eclampsie vaker moeten voorkomen bij de emotionele, psychisch labiele vrouw. Maar dat is niet zo, eerder ziet men het omgekeerde. Juist de flegmatieke, hardwerkende plattelandsvrouw, die geen tijd heeft om naar de dokter te gaan, krijgt vaker eclampsie. Wellicht door mechanische stress?

Deze theorie is ook gebleken onhoudbaar te zijn. Wanneer de theorie juist was, moest toediening van ACTH of cortison aan zwangeren verschijnselen van toxemie oproepen. Dat is in het algemeen niet het geval. Ook is gebleken dat zwangeren die aan een bijzonder hevige stress worden blootgesteld (infectieziekten, trauma enz.), geen grotere kans lopen om toxemie te krijgen.

We vermeldten reeds dat er geen enkele theorie is waarmee men alle waarnemingen kan verklaren. Mag men zijn eisen dan wel zo hoog stellen? Geldt immers niet voor de meeste gebieden in de geneeskunde dat men niet het volle pond kan krijgen en dus met minder genoegen moet nemen?

Hierop antwoordt THEOBALD onomwonden met: „neen, het probleem is oplosbaar.” Inderdaad voldoen de opvattingen van deze auteur aan alle door hem zelf gestelde criteria, maar hij geeft geen scherp omschre-

ven aanwijsbare oorzaak. Dat hoeft ook niet, wanneer men het probleem maar anders beziet. THEOBALD gaat er van uit, dat alle huidige theorieën gebaseerd zijn op denkfouten, omdat steeds een bepaald verschijnsel van de toxemie aangegrepen wordt als grondslag van een hypothese, waarin andere verschijnselen worden verwerkt. Er is geen enkel verschijnsel van de toxemie dat typisch is voor het ziektebeeld, maar elk teken kan ook in de normale zwangerschap of daar buiten worden waargenomen. Zo is er ook niet één soort eclampsie, maar er zijn meerdere soorten, die zich langs verschillende wegen aan ons openbaren. Deze alle hebben echter één gemeenschappelijke grondoorzaak, namelijk fouten in het dieet.

Reeds in 1938 vermeldten DE SNOO en REMMELTS de resultaten van een onderzoek betreffende de geografische verbreiding en frequentie van eclampsie in de wereld en kwamen daarbij tot de conclusie, dat de etiologische betekenis van de voeding waarschijnlijk belangrijk, maar die van het klimaat gering is. THEOBALD komt tot dezelfde conclusie, maar hij meent dat we de oorzaak niet moeten zoeken in dieetfouten gedurende de laatste zwangerschapsmaanden. De oorzaak ligt veel dieper. Onvolwaardige voeding en onjuiste samenstelling van het dieet hebben, zeker op de lange duur, invloed op de functie van de klieren met interne secretie en daardoor weer secundair op de ontwikkeling van bepaalde organen (bijv. de uterus). Daardoor wordt bij de innesteling van het ei in principe al bepaald of de zwangerschap gedoemd is te eindigen in abortus, normaal zal verlopen, of zal eindigen met een toxemie. Maar daarnaast kunnen we er zelf veel aan bederven door een slecht dieet en veel aan verbeteren door een goed dieet in de zwangerschap, het laatste vooral wanneer er absolute bedrust bijgehouden wordt.

Overvoeding en gebruik van veel vet zijn bijzonder nadelig. Veel beter is een in kwantitatief opzicht wat krap dieet, met weinig vet en niet te veel dierlijk eiwit, maar wel veel groenten, fruit, vitaminen en mineralen.

Daarnaast adviseert THEOBALD wekelijkse contrôle van de zwangere vanaf de 24e week! Bij de eerste verschijnselen van toxemie is absolute bedrust en behandeling in een kliniek noodzakelijk. Het is opvallend dat de auteur veel meer waarde hecht aan bedrust dan aan zoutloos dieet. Dat behoeft ons niet te verwonderen, want zoutretentie is volgens hem ook niet meer dan een van de verschijnselen van toxemie. We zullen inderdaad straks zien, dat uit het onderzoek van anderen wel blijkt, dat bedrust een zeer belangrijke maatregel is bij toxemie. Uit ons eigen onderzoek bleek dat zoutonttrekking zeker zinloos is en dat zoutloos dieet vermoedelijk niet meer dan tijdelijke waarde heeft.

De gevolgen die hieruit voortspruiten zijn niet gering. THEOBALD meent dat in de Engelse industriesteden, waar de meeste vrouwen in een kliniek bevallen, op elke twee bedden voor verloskunde, één „prenataal-bed” nodig is! Wanneer we deze cijfers overbrengen op ons land, waar de meeste vrouwen thuis bevallen en

waar dus de klinische verloskunde geselecteerd is, zullen we vermoedelijk komen op een verhouding van een op een.

Samenvattend stellen we vast, dat de theorie van THEOBALD de nadruk legt op voedingsfactoren en dat de grondoorzaak van de toxemie gezocht wordt in onjuiste voeding gedurende jaren voor en tijdens de zwangerschap, maar dat niet scherp omschreven kan worden wat ideale voeding is. Dit laatste is weer afhankelijk van individuele omstandigheden.

Natuurlijk heeft men van verschillende zijden gepoogd de doorstroming van de uterus en van de intervillieuze ruimte nader te onderzoeken. BROWN en VEALL spotten, wanneer de placenta in de voorwand van de uterus gelocaliseerd was, via de buikwand radioactief natrium regelrecht in de intervillieuze ruimte. Wanneer zij in hun spuit bloed konden opzuigen, namen zij aan dat het bloed uit deze ruimte afkomstig was. Zij bepaalden de snelheid waarmee de stof verdween uit de plaats van de injectie en noemden dat de clearancetijd. Daaruit berekenden zij de bloedstroom per tijdseenheid door de intervillieuze ruimte aan het einde van de normale zwangerschap. Bij pre-eclampsie, maar ook bij essentiële hypertensie zonder toxicose, bleek die bloedstroom tot op 1/3 deel gereduceerd te zijn! Daar de resultaten bij essentiële hypertensie en bij pre-eclampsie geheel gelijk waren, concludeerden zij dat verminderde doorstroming van de intervillieuze ruimte niet de oorzaak van de toxicose kan zijn, maar veel eerder het gevolg is van hypertensie. Deze experimenten worden door de voorstanders van de ischaemietheorie met graagte aangehaald om hun zienswijze te steunen, maar herhaaldelijk wordt er niet bij vermeld, dat bij zwangeren met essentiële hypertensie maar zonder toxemie hetzelfde verschijnsel werd waargenomen.

MORRIS c.s. spotten radioactief natrium in de uteruswand en berekenden op dezelfde wijze als BROWN en VEALL de „clearancetijd” bij normale zwangeren en bij zwangeren met pre-eclampsie, echter niet bij zwangeren met essentiële hypertensie. Bij lichte pre-eclampsie bleek die tijd 2 maal en bij ernstige pre-eclampsie zelfs bijna 4 maal verlengd te zijn, vergeleken met de normale zwangere. Ook zij nemen aan dat een verlengde clearancetijd een verminderde bloedvoorziening weerspiegelt. Deze opvatting is echter stellig aanvechtbaar. De snelheid, waarmee een stof uit een weefsel verdwijnt na intramusculaire injectie, is niet alleen afhankelijk van de bloedvoorziening ter plaatse. De resultaten van deze experimenten zouden ook opgevat kunnen worden als bewijs dat bij toxemie de uitwisseling tussen de vloeistofcompartimenten vertraagd is. WEIS c.s. kregen in 21 gevallen van toxemie met de zelfde techniek soortgelijke resultaten als MORRIS. Het bleek echter in 12 andere gevallen, dat er geen verschil was tussen de clearancetijd bij zwangerschap gecompliceerd door toxemie en bij zwangerschap zonder toxemie maar met gemelli, of gecompliceerd door bloeding of infectie. Deze 12 vrou-

wen waren echter alle in partu tijdens het onderzoek. Er wordt wel vermeld, dat de baring steeds spontaan, maar prematuur, begon tussen de 24e en de 38e zwangerschapsweek, maar er wordt niet aangegeven in welk tijdperk van de baring het onderzoek gedaan werd. Hier zijn dus in een klein aantal gevallen zoveel variabele factoren aanwezig, dat de onderzoekers wel met blindheid geslagen moeten zijn, dat ze de gevallen toch met elkaar vergeleken!

MORRIS c.s. vermoeden dat de sterk verminderde bloedstroom door de uterus bij de toxicose wel de hoofdoorzaak zal zijn van de verminderde bloedstroom door de intervillieuze ruimte. Het bleek dat de clearance-tijd afnam tijdens de behandeling met geneesmiddelen met bloeddrukverlagende werking (rauwolfiapreparaten). Een twee- tot drie-voudige verkorting van de clearancetijd trad daarbij op en deze verkorting was evenredig aan de mate van bloeddrukdaling.

Uit deze proeven zou geconcludeerd kunnen worden, dat de behandeling met bepaalde hypotensieve middelen de bloedvoorziening van de zwangere uterus aanzienlijk verbetert. Een geheel andere vraag is echter of dit de foetus ten goede komt. Vermoedelijk zal dit geheel afhangen van de toestand van de placenta. Wanneer de placenta te weinig ontwikkeld is, of door infarcten grotendeels uitgeschakeld, zal verbetering van de bloedvoorziening van de baarmoeder voor de foetus weinig voordeel hebben.

Deze laatste experimenten geven ook steun aan de veronderstelling, dat de vasoconstrictie in de zwangere uterus een onderdeel is van algemene vasoconstrictie.

JOHNSON, CLAYTON en FARMER hebben bij de baring de passage van radioactief natrium door de placenta onderzocht na intraveneuze inspuiting van deze stof bij de moeder. Het bleek dat bij langdurige baringen en bij toxicosen de doorlaatbaarheid van de placenta voor Na²⁴ zeer sterk verminderd was. Mogelijk wijst dit op een algemeen verminderde doorlaatbaarheid van de placenta.

JOHNSON en CLAYTON namen nog andere proeven. Zij spoten radioactief natrium in de uterus-spier en in de musc. gastrocnemius bij normale zwangeren en bij pre-eclampsicae en bepaalden de tijd die nodig was voor diffusie van de helft van de stof: „de halveringstijd.” Er was een rechtstreeks verband tussen de hoogte van de diastolische bloeddruk en de duur van de halveringstijd in het myometrium. Voor de musc.gastrocnemius kon dit verband niet aangetoond worden. Deze waarneming zou er voor kunnen pleiten, dat eventuele vasoconstrictie in de uterus geen onderdeel is van algemene vasoconstrictie.

Daar de verschijnselen van pre-eclampsie vaak alleen al door bedrust gunstig beïnvloed worden, terwijl bij mobilisatie verergering optreedt, hebben MORRIS c.s. de waarde van bedrust nader geanalyseerd. Het is bekend dat bij overgang van liggende in staande houding de circulatie zich iets wijzigt en dat doorgaans de diastolische bloeddruk iets stijgt.

De schrijvers lieten daarom normale zwangeren en pre-eclampticae rusten en lieten hen daarna in rugligging op bed beenspieroefeningen doen. Op deze wijze kon het zuivere effect van spierarbeid worden nagegaan, omdat nu de invloed van houdingsverandering op de circulatie werd uitgeschakeld. Zij bepaalden de doorstroming van de uterus en van de dijspier weer met behulp van intramusculaire inspuiting met radioactief Na, en ze registreerden de diastolische bloeddruk. De conclusies uit de resultaten van het onderzoek waren als volgt:

1. Bij normale zwangeren en bij zwangeren met pre-eclampsie stijgt de diastolische bloeddruk tijdens de oefeningen.
2. In rust is bij normale zwangeren de uteriene bloedstroom per tijdseenheid ongeveer tweemaal zo groot als bij zwangeren met pre-eclampsie.
3. Bij spieroefeningen neemt bij beide groepen de uteriene bloedstroom met ongeveer $1/4$ à $1/5$ af.
4. In rust is de dijspierdoorstroming bij beide groepen gelijk.
5. Bij spieroefeningen wordt de dijspierdoorstroming bij beide groepen ongeveer tweemaal zo groot.

Hun eindconclusie is, dat bij spieroefeningen de bloedvoorziening van de betreffende skeletspieren toeneemt, maar dat de bloedvoorziening van de zwangere uterus daarbij afneemt.

Het is zonder meer duidelijk, dat de lopende en de staande houding met veel meer spierarbeid gepaard gaan dan de liggende houding bij bedrust.

Deze proeven zijn in staat de opvatting te steunen dat bedrust bij de behandeling van pre-eclampsie betekenis heeft, omdat daardoor de bloedvoorziening van de uterus verbetert.

Wanneer we nu de balans opmaken en nagaan of er uit de genoemde theorieën en experimenten aanwijzingen naar voren komen voor de therapie van de toxicose, dan is de oogst niet groot.

1. Op grond van verschillende theoretische overwegingen, gesteund door de waarnemingen van MORRIS, lijkt het waarschijnlijk dat bedrust belangrijk is, mede omdat daarbij vermoedelijk de bloedvoorziening van de zwangere baarmoeder gunstig beïnvloed wordt.
2. Bepaalde geneesmiddelen met bloeddrukverlagende werking hebben mogelijk ook een gunstige invloed op die bloedvoorziening. Indien dat het geval is, is het belangrijk de behandeling er mee zo spoedig mogelijk aan te vangen na het manifest worden van de toxemie, teneinde de omstandigheden voor de foetus zo gunstig mogelijk te maken. Het laatste kan ook gezegd worden van de bedrust.
3. Ruime toediening van water met de bedoeling de afscheiding van ADH te remmen, is in het algemeen zinloos, omdat de verminderde

produktie van ADH aanleiding geeft tot wateruitscheiding. Maar bij de zwangere met een toxemie zou het water langer vastgehouden worden dan normaal en om die reden zou toediening van water mogelijk betekenis kunnen hebben voor de therapie; zeer zeker zou dit het geval kunnen zijn, wanneer de er op volgende uitscheiding van water gepaard zou gaan met zoutuitscheiding.

4. Van verschillende zijden (o.a. PARVIAINEN en GARRETT) heeft men geadviseerd niet alleen de opneming van zout te beperken, maar ook de uitscheiding er van te bevorderen door toediening van NH_4Cl .

We stellen ons voor de waarde van deze beide laatste maatregelen nader te onderzoeken. Maar wanneer de opvattingen van THEOBALD juist zijn, zal vermoedelijk de waarde niet groot blijken te zijn.

2. DE PATHO-FYSIOLOGISCHE ACHTERGROND VAN ONS THERAPEUTISCH HANDELEN

Met het gunstige effect van het zoutloze dieet voor ogen heeft men volgens allerlei methoden gepoogd bij de toxicose zout uit het lichaam te verwijderen, in de hoop daarmee de toestand te verbeteren. DIECKMANN adviseerde daarom hypertonische glucose-oplossingen intraveneus in te spuiten. We hebben reeds op blz. 25 vermeld op welke wijze hierdoor water en zout aan het lichaam onttrokken worden. Deze behandeling, die vanwege het gewoonlijk snelle diuretische effect ook wel de dehydratietherapie van de toxicose genoemd wordt, heeft vooral in Amerika algemeen ingang gevonden. Men neemt dat met de toenemende urineproduktie ook de oedemen zullen verminderen. Dit is vooral bij eclampsie van belang, omdat door afnemen van het hersenoedeem de convulsies zullen ophouden.

Het is echter de grote vraag of men werkelijk dehydratie toepast, want wanneer water aan het lichaam onttrokken wordt, zal de afscheiding van ADH toenemen, waardoor weer water gereteneerd wordt. En wanneer het onttrokken water zout bevat, zal daarna water en zout gereteneerd worden. Dit werd reeds besproken in hoofdstuk I. Wanneer er dus gesproken wordt van dehydratie kan dat hoogstens een tijdelijke dehydratie zijn. Met nadruk willen we er daarom op wijzen, dat we weliswaar korthedshalve zullen spreken over „dehydratie” of „dehydratietherapie”, maar dat we het tijdelijke karakter niet uit het oog mogen verliezen.

Intussen zou natuurlijk een tijdelijke dehydratie toch wel een goede maatregel kunnen zijn bij de behandeling van eclampsie. Maar de werkelijke waarde van deze therapie is bijna altijd moeilijk te beoordelen, omdat bij eclampsie doorgaans een groot aantal therapeutische maatregelen van verschillende aard gelijktijdig wordt toegepast.

Tegenover hen die dehydratie aanraden staan anderen, die in na-

volging van SCHEMM en HURST juist hydratatie adviseren. Maar ook hier moeten we ons weer voor ogen houden, dat hydratatie slechts een tijdelijk karakter heeft. Immers het toegediende water zal de produktie van ADH doen afnemen, waardoor het water weer wordt uitgescheiden. Nu zou het mogelijk kunnen zijn dat dit proces bij de zwangere wat trager verloopt, door de reeds eerder genoemde vertraagde uitwisseling tussen de vloeistofcompartimenten, en dat het (nog te bespreken) gunstige resultaat van de therapie daar op berust. Maar een tijdelijke hydratatie blijft het. Wanneer we dus in het vervolg weer kortheidshalve spreken van „hydratie” en „hydratietherapie”, mogen we het tijdelijke karakter er van niet vergeten.

Volgens SCHEMM zijn de meest resistente oedemen en oligurieën die voorkomen bij hartziekten, nefritis, eclampsie, levercirrhose enz., met succes te behandelen op de volgende wijze:

1. beperking van het Na in dieet en medicamenten,
2. veel water geven,
3. zuur toedienen, als verdund zoutzuur of ammoniumchloride; daarnaast moet het dieet een zure reactie geven (het zogenaamde „acid-ash” dieet).

Het eerste punt wordt algemeen aanvaard, over de beide overige punten gezamenlijk zullen we de zienswijze van SCHEMM bespreken.

Door zuur te geven wordt een deel van het bicarbonaat in het bloed gebonden; hierop scheidt de nier de gevormde neutrale of zure Na-zouten uit. Deze Na-uitscheiding na zuurtoediening is echter een langzame reactie. Het resultaat is een vermindering van het extracellulaire vocht.

Omgekeerd treedt bij een alkalisch dieet een vermeerdering van het extracellulaire vocht op.

De betekenis van het dieet licht SCHEMM toe met een experiment van LASHMET bij een patiënt met nefritis. Deze patiënt kon vrij van oedemen gehouden worden met een neutraal dieet dat 3 gr zout bevatte, waarbij 1500 cc per dag gedronken werd. Bij een alkalisch dieet met dezelfde hoeveelheid zout en dezelfde vochtopneming, kwam de patiënt in 14 dagen tijds 10 kg in gewicht aan door oedeemvorming. Vervolgens werd een dusdanig berekende hoeveelheid zoutzuur gegeven, dat het alkalische dieet juist werd geneutraliseerd. Het gewicht steeg nu niet verder, maar bleef constant gedurende 14 dagen en de oedemen namen niet toe, ook al werd zelfs 4500 cc water gedronken. Tenslotte werd weer teruggegaan naar het oorspronkelijke neutrale dieet, maar met zoutzuur werd doorgedaan. In de nu volgende 14 dagen verdwenen de oedemen weer en daalde het gewicht weer 10 kg, onverschillig of er 1500 of 4500 cc gedronken werd. Een alkalisch dieet bevordert blijkbaar de oedeemvorming, een zuur dieet zou de oedeem-

vorming tegengaan. Volgens SCHEMM is dus het ideaal een zoutarm dieet dat een zure reactie geeft. Hij bereikt dit door alle groenten, fruit (op de volgende uitzonderingen na), vruchtensappen en melk weg te laten, maar juist pruimen, rozijnen en vossenbessen te geven. Daarnaast adviseert hij zoutzuurdruppels of ammoniumchloride of beide.

Een ruime wateropneming per os of intraveneus, afhankelijk van de toestand van de patiënt, acht SCHEMM essentieel bij de meeste toestanden die gepaard gaan met oedeem en oligurie. Met name noemt hij daarbij de eclampsie. Hierbij wordt, door welke oorzaak dan ook, zout achtergehouden. Dit geeft aanleiding tot een verhoogde extracellulaire concentratie, maar dat wordt door water gecorrigeerd. Wanneer er niet voldoende water gedronken wordt, wordt het aan de cellen onttrokken. Er ontstaat dan oligurie en oedeem, maar de cellen zijn gedehydreerd. Een eclamptica heeft dus veel water nodig, want ondanks haar oedemen lijdt zij watergebrek! Geeft men haar veel water dan ziet men aanvankelijk de oedemen nog iets toenemen, maar de algemene toestand van de patiënt verbetert dan al. Het water gaat geleidelijk de cellen binnen. De convulsies verminderen en houden op. Pas daarna neemt de diurese duidelijk toe en nemen de oedemen af. Dit kan alleen als er verplaatsing van water plaats heeft. Men ziet dus een duidelijke klinische verbetering, terwijl de oligurie aanvankelijk nog blijft bestaan. Eerst na ongeveer twee dagen mag men op een ruime diurese rekenen.

Bij ons eigen onderzoek is evenwel gebleken, dat die klinische verbetering helemaal niet zo opvallend is, indien men al van verbetering mag spreken. De anurie of oligurie bleef soms benauwend lang bestaan. Inderdaad ontstond na enkele dagen wel een ruime diurese, maar het is de vraag of dat een succes was van de behandeling; het kwam ons voor van niet.

Bovendien vergeet SCHEMM volkomen dat eclampsie, zoals THEOBALD het uitdrukt, een typische „self limited disease” is.

SCHEMM berekent aan de hand van een naar ons gevoel niet gelukkig voorbeeld, hoeveel water we ongeveer zullen moeten geven:

Bij een ware dehydratie van 4000 cc, verlies via ademhaling, zweet en faeces van 2000 cc per dag en een hoeveelheid water nodig voor een urineproductie van 2000 cc per dag, moet men 2 dagen lang 6000 cc water per dag geven en daarna dagelijks 4000 cc. Geeft men een eiwitrijk dieet dan worden er meer afbraakprodukten gevormd en is wellicht nog meer water nodig.

Wij vinden de getallen van dit voorbeeld vrij hoog opgegeven, althans voor ons klimaat. Mogelijk gelden deze getallen wel voor een tropisch klimaat.

Volgens SCHEMM wordt het merendeel van de patiënten in balans gehouden door 2000-3000 cc water per dag, aangenomen dat nog 1000 cc water afkomstig is van het vaste voedsel.

We zullen nagaan of de ideeën van SCHEMM ook door anderen zijn verwezenlijkt.

Mc. PHAIL, een medewerker van SCHEMM en HURST, behandelde al in 1938 vrouwen met pre-eclampsie en eclampsie met veel vocht.

CHESLEY en ANNITTO onderzochten 237 zwangeren met oedemen. Zij vonden dat bij beperking van zout en van water meer toxicosen onstonden, dan wanneer bij beperking van zout toch veel gedronken werd.

DE ALVAREZ, WHITACRE, PARVIAINEN c.s., MENGERT, DIECKMANN, GOSGROVE en CHESLEY, WILLSON en PENMAN, GARBER en CHATHAM pasten de principes van SCHEMM toe en waren bijna unaniem tevreden over het resultaat.

DE ALVAREZ gaf in sommige gevallen 8000-9000 cc water per dag en zag daarbij geen toeneming van het oedeem en van het gewicht, de bloeddruk steeg niet. Hoe kregen de mensen het naar binnen!

Verder gaf hij NH_4Cl , 9 gr per dag gedurende 4 dagen achtereen, niet langer, want dan hielp het niet meer en ontstond soms hyponatriaemie. Bij coma of convulsies gaf hij NH_4Cl per maagslang of intraveneus (0,9% NH_4Cl , opgelost in een isotonische oplossing van glucose). In een geval hebben wij het middel ook per maagslang gegeven.

Zeer enthousiast is WHITACRE. Hij is het meest getroffen door de opvallend snelle klinische verbetering van eclampsie. Reeds de eerste uren is deze verbetering duidelijk merkbaar. De oedemen nemen dan nog wel wat toe, maar zij verdwijnen daarna snel en de diurese wordt steeds groter. Zelfs bij de ernstigste gevallen kwam geen temperatuurverhoging meer voor. Dit pleit er voor dat de temperatuurverhoging bij eclampsie op dehydratie berust. De bekende rochelende ademhaling kwam ook veel minder voor, zodat hij zelden behoefte had aan zuigapparaten. Sedativa waren eveneens in veel kleinere hoeveelheden nodig. Niet alleen werden meer kinderen levend geboren, maar zij verkeerden bij de geboorte ook in een veel betere conditie dan bij vroegere behandelingen het geval was.

PARVIAINEN c.s. zijn met name overtuigd van de waarde van NH_4Cl . Zij gaven 3 gr per dag, soms weken achtereen. Een snelle klinische verbetering en een ruime diurese werd waargenomen.

Opvallend is, dat zij het NH_4Cl zo laag doseerden en zo lang toepasten met succes. Mogelijk berust dit succes meer op de ruime vocht-opneming dan op het NH_4Cl . Hiervoor pleit, dat bij ernstige gevallen NH_4Cl alleen niet voldoende verbetering gaf.

MENGERT gaf nooit meer dan 2500 cc water per dag en was met de resultaten zeer tevreden.

DIECKMANN, die zelf de behandeling met hypertonische glucose heeft ingevoerd, erkent de waarde van ruime hydratatie. Hij adviseert, van 's morgens tot 's avonds elk uur 150-200 cc water te laten drinken ten einde een dagelijkse diurese van 2000 cc te bereiken. Hij heeft waargenomen dat NH_4Cl inderdaad de oedemen doet afnemen.

GOSGROVE en CHESLEY geven gedurende 3 à 4 dagen NH_4Cl , 8 gram per dag, hetgeen na enige tijd eventueel herhaald kan worden.

WILLSON en PENMAN zagen het effect van NH_4Cl na drie dagen steeds kleiner worden en na staken van de toediening trad een duidelijke chloorretentie op. Zij menen dat deze therapie niet geschikt is voor de ernstige toxicosen, omdat het effect niet snel genoeg optreedt en aanvankelijk het oedeem soms toeneemt. Wij zullen in hoofdstuk IV zien dat onze ervaringen dienovereenkomstig waren.

Het viel GARBER op dat bij deze behandeling veel minder sedativa nodig waren.

CHATHAM geeft bij eclampsie eerst 500 cc 20% glucose-oplossing in een uur tijd. Wanneer de diurese daarna redelijk is (30 cc per uur of meer) gaat hij over op hydratatie, in het andere geval geeft hij niet meer dan 1500-1800 cc per dag tot de diurese toeneemt. Een soortgelijke suggestie kwam uit ons onderzoek ook naar voren.

Hoe zijn nu de resultaten van klinische- en biochemische onderzoeken?

BROWN en BRADBURY gaven aan gezonde zwangeren 2000-4000 cc 5% glucose-oplossing intraveneus, zo snel als mogelijk was. De urine-productie nam enorm toe en de Na-concentratie in de urine verminderte, maar door de sterk vermeerderde urineproductie was toch de totale Na-uitscheiding toegenomen. De snelle toeneming van het bloedvolume enerzijds en de remming van de ADH-productie anderzijds zullen wel de oorzaak zijn van de verhoogde urineproductie. Lieten zij gezonde zwangeren 4000-6000 cc water drinken in 2-4 uur tijds (!) dan nam niet alleen de Na-concentratie in de urine af, maar de totale Na-uitscheiding per etmaal verminderde ook. Zij menen daarom dat 5% glucose intraveneus een beter effect heeft op de zoutuitscheiding dan dezelfde hoeveelheid water per os.

Wij hebben soortgelijke experimenten gedaan, weliswaar met minder water, maar konden deze waarnemingen niet bevestigen. Zowel bij water drinken als bij intraveneuze toediening er van, zagen wij de totale uitscheiding van Na niet van betekenis toenemen. Vermoedelijk berust het verschil in uitkomst daarop, dat wij al geruime tijd vooraf zoutloos dieet toepasten en BROWN en BRADBURY niet.

Daar bij de intraveneuze toevoer van 5% glucose in water mogelijk de glucose verantwoordelijk was voor de andere uitkomsten dan die bij water drinken, ondernamen BROWN en BRADBURY nieuwe proeven. Zij spoten 200 gram glucose intraveneus in als 4000 cc 5%, 2000 cc 10%, 800 cc 25% en 400 cc 50%-oplossing. De Na-uitscheiding was het grootst bij de groep die 4000 cc 5%-oplossing kreeg, nam in de serie geleidelijk af en was het kleinst bij hen die 400 cc 50%-oplossing kregen.

Vervolgens namen ze de „omgekeerde” proef, waarbij de hoeveelheid water constant gehouden werd. Zij spoten nu glucose als volgt in:

400 cc 5%, 400 cc 10%, 400 cc 25% en 400 cc 50%-oplossing. Nu bleef de totale Na-uitscheiding per etmaal constant.

Zij concludeerden uit deze proeven, dat de hoeveelheid glucose geen invloed heeft op de zoutuitscheiding en dat het gunstige effect van glucose-oplossingen op de zoutuitscheiding alleen berust op de toegevoerde hoeveelheid water. Met andere woorden, er treedt wateruitscheiding op en daarbij wordt secundair wat Na meegenomen, dus in principe een waterdiurese.

NH_4Cl werkt vermoedelijk primair op de Na-uitscheiding, waarbij het Na secundair water mee neemt, dus een zoutoplossingsdiurese. Men vermoedt dat het middel als volgt werkt: Het NH_3 -ion wordt in de lever omgezet tot ureum en dat verdwijnt met de urine. Het Cl -ion geeft acidose. De Na-uitscheiding die hier op volgt neemt water mee. De toegenomen Na-uitscheiding door NH_4Cl duurt echter slechts kort, hoogstens 3-4 dagen, soms zelfs slechts 24 uur. Wanneer de toestand van acidose namelijk enkele dagen blijft bestaan, ontstaat er een verhoogde resorptie van Na en uitscheiding van NH_3 . Dit compensatoire mechanisme blijft nog enkele dagen doorgaan nadat de toediening van het NH_4Cl gestaakt is. Men ziet dan ook bij toediening van NH_4Cl de zoutuitscheiding aanvankelijk duidelijk toenemen, maar deze toeneming duurt niet langer dan enkele dagen. Na staken van deze therapie treedt een duidelijke zoutretentie op. Vaak wordt daarom geadviseerd het NH_4Cl intermitterend toe te passen en wel met tussenpozen van minstens 3 à 4 dagen (ASSALI). We betwijfelen echter of dit uiteindelijk resulteert in een toeneming van de totale uitscheiding van Na.

Volgens BROWN en BRADBURY werkt NH_4Cl het beste in een dosis van 12 gram per dag. Geeft men meer, dan is de kans op misselijkheid en braken groot. Een dosis van 8 gram per dag geeft veel minder resultaat. Het middel ontplooit de grootste werkzaamheid wanneer het dieet een normale hoeveelheid zout bevat. Bij een dieet dat minder dan 2 gram zout per dag bevatte, zagen de auteurs geen effect van NH_4Cl . Er was geen duidelijk onderscheid tussen de werking bij normale zwangerschap en die bij toxicose. Deze laatste conclusie konden wij bevestigen. Wij zagen echter ook bij toediening van NH_4Cl bij streng zoutloos dieet een duidelijk verhoogde uitscheiding van Na, waarna een compensatoire Na-retentie volgde.

In een uitvoerig literatuuroverzicht omtrent de werking van diuretica vermeldt ASSALI, dat de meeste onderzoekers aanraden om, wanneer men NH_4Cl wil toepassen, in elk geval 8 tot 12 gram per dag te gebruiken. Doses beneden 8 gram per dag hebben weinig effect. Uit hetzelfde overzicht blijkt, dat alle middelen die de Na-uitscheiding bevorderen maar een tijdelijk effect hebben en dat steeds daarna een compensatoire retentie van Na optreedt.

RANDALL c.s. gaven aan 34 normale zwangeren en aan 3 zwangeren

met pre-eclampsie 14 dagen een neutraal dieet, dat 1,6 gr Na per dag bevatte, of 14 dagen een „acid ash” dieet met 1,6 gr Na per dag. Bij het neutrale dieet werden gedurende 5 dagen diuretica toegepast, bij het „acid ash” dieet werden geen diuretica gegeven. Een van de toegepaste diuretica was NH_4Cl , 8,1 gram per dag. Bij toepassing van NH_4Cl zagen zij een matige maar niet duidelijk verhoogde urine-produktie. De Na-uitscheiding was gedurende 5 dagen duidelijk verhoogd, waarbij de grootste uitscheiding ongeveer na 2 dagen optrad. De K-uitscheiding was bij normale zwangeren eveneens gedurende 5 dagen duidelijk verhoogd, maar bij zwangeren met pre-eclampsie zagen zij die verhoging niet. De schrijvers vonden dat NH_4Cl bij zwangeren met pre-eclampsie een groter effect heeft op de Na-uitscheiding, maar een kleiner effect op de K-uitscheiding dan bij gezonde zwangeren. Het middel werkte met enige vertraging op de electrolyten-uitscheiding, want de eerste 4 tot 8 uren nam men nog niets waar.

Het diuretische effect van het „acid ash” dieet was gering, dit kwam ongeveer overeen met dat van 4 gr NH_4Cl per dag. De Na-uitscheiding was daarbij slechts 3 dagen duidelijk verhoogd.

WILLSON en PENMAN gaven aan 6 gezonde zwangeren en aan 4 zwangeren met pre-eclampsie een zoutloos „acid ash” dieet, 2000 cc vocht per dag en 9 gr NH_4Cl per dag. De vrouwen hielden bedrust en werden enkele dagen voorbereid met een dieet dat 2 gr zout per dag bevatte. Het gewicht daalde duidelijk en de urineproduktie nam toe. Slechts bij de helft van de vrouwen nam de chlooruitscheiding toe.

TURNER en FAIR, overtuigde voorstanders van de hydratietherapie, hebben het effect van ruime hydratatie nader onderzocht. Zowel bij lichte als bij ernstige pre-eclampsie lieten ze de vrouwen gedurende 1 of 2 dagen achtereen veel water drinken, in totaal gemiddeld 5688 cc per etmaal! Bij gevallen van ernstige pre-eclampsie en bij eclampsie werden daarnaast nog andere therapeutische maatregelen genomen, maar er wordt niet vermeld welke. Bij 21 lichte gevallen van pre-eclampsie vonden ze slechts vijf maal een toegenomen Na-uitscheiding per etmaal, tegen 16 maal een verminderde, soms zelfs een zeer sterk verminderde uitscheiding. Bij 18 ernstige gevallen bleek de Na-uitscheiding 4 maal toegenomen, 5 maal weinig veranderd en 9 maal afgenomen te zijn.

Deze waarnemingen zeggen niets, omdat een observatieperiode van 2 dagen veel te kort is.

De schrijvers komen tot de conclusie dat zowel oraal als intraveneus toegediend water bij de toxicose steeds de urineproduktie doet toenemen. De Na-uitscheiding wordt daarbij veel minder constant beïnvloed. De doorgaans verminderde Na-uitscheiding doet echter volgens TURNER en FAIR niets af aan de grote waarde van de hydratietherapie. Het belangrijkste was namelijk, dat de patiënten subjectief en objectief zo duidelijk verbeterden en dat de kinderen bij de geboorte

in een betere conditie waren dan bij vroegere behandelingsmethoden het geval was.

Behalve de Na-uitscheiding onderzochten TURNER en FAIR ook de K-uitscheiding per etmaal. Bij 21 lichte gevallen van pre-eclampsie vonden zij 6 maal een afgenomen en 15 maal een toegenomen, soms zelfs een sterk toegenomen K-uitscheiding. Bij 17 ernstige gevallen bleek de K-uitscheiding 6 maal afgenomen en 11 maal toegenomen te zijn. Deze waarnemingen zeggen weer weinig.

Bij beide groepen patiënten bleek de uitscheiding van Na en K een tegengesteld verloop te hebben en ongeveer elkaars spiegelbeeld te vormen. Helaas is uit de publikaties niet op te maken of ook in elk individueel geval de uitscheiding van Na en K elkaars spiegelbeeld vormden. Vermoedelijk zal dat niet het geval zijn. Klinische verbetering van de toxicose, bij toepassing van de hydratietherapie, ging samen met een verhoogde urineproductie en een verhoogde K-uitscheiding. Het ontstaan van hypokaliaemie zou daarom volgens de schrijvers theoretisch een bezwaar van de hydratietherapie kunnen zijn.

Bij 7 gevallen van ernstige pre-eclampsie hebben TURNER en FAIR voor en na de hydratietherapie, het plasmavolume en de extracellulaire ruimte gemeten. De diurese nam toe, het lichaamsgewicht daalde duidelijk, de oedemen verdwenen en de bloeddruk daalde duidelijk. Het plasmavolume, bepaald met Evans blauw, veranderde niet veel. Het extracellulaire vocht, bepaald met natriumthiocyanaat, nam duidelijk af. Dergelijke frappante verbeteringen lijken ons haast te mooi om waar te zijn! Berust het effect niet op plotselinge toepassing van zoutloos dieet en van bedrust? En is het effect niet tijdelijk? Duidelijke bloeddrukdaling namen wij niet waar bij de hydratietherapie.

DE ALVAREZ is een van de weinigen, die iets vermeldt omtrent de ligging van de pre-eclampsia bij bedrust. Hij geeft de voorkeur aan afwisselende ligging op beide zijden, maar ontraadt ligging op de rug, omdat dan minder urine geproduceerd wordt. Hij wil niet meer dan 4000 cc vocht per etmaal geven, aangezien anders waterintoxicatie zou kunnen ontstaan. De serumelectrolyten moeten volgens hem regelmatig onderzocht worden. Te lage waarden zijn meestal een gevolg van de toegepaste therapie. NH_4Cl is volgens DE ALVAREZ een goed diureticum, maar het heeft als bezwaar dat soms hyponatriaemie kan ontstaan. Dit laatste kan echter ook het gevolg zijn van hydratatie alleen. Deze opvatting stemt overeen met de resultaten van ons onderzoek, maar het is niet zeker dat de lage spiegel van de serumelectrolyten alleen het gevolg zijn van hydratatie. Het zoutloze dieet zal er ook wel iets toe bijgedragen hebben.

MULÉ en TATUM c.s. gaven aan 7 vrouwen met ernstige pre-eclampsie een zoutloos dieet van 2500 cal., dat 100 gr eiwit per dag bevatte. Er werd ongelimiteerd (zelfs geforceerd?) water gedronken, maar de

hoeveelheid per dag wordt niet opgegeven. Wel wordt vermeld, dat de patiënten soms $3\frac{1}{2}$ tot $5\frac{3}{4}$ liter per dag urineerden! Het Na-gehalte van het serum daalde. Het ureum- en het urinezuurgehalte van het bloed stegen, terwijl een opvallende klinische verbetering ontstond. Deze stijging zou kunnen berusten op het eiwitrijke dieet, vooral als het dieet voordien eiwitarm was.

Het Na-gehalte van het serum daalde aanzienlijk, waarden van 121 m eq per liter werden soms bereikt. Het Cl-gehalte daalde dienovereenkomstig, waarbij waarden van 89 m eq per liter voorkwamen. Alleen het K-gehalte bleef binnen de normale grenzen. In 2 gevallen werd fysiologische zoutoplossing toegediend. Het Na-gehalte steeg toen weer, de klinische toestand verergerde evenwel niet.

Deze waarnemingen zijn volkomen in overeenstemming met de onze. Wij namen een enkele maal even lage spiegels van Na en Cl in het serum waar en zagen ook geen verergering van de toxemie na toedienen van zout.

De schrijvers nemen aan, dat de hyponatriaemie berust op een verhoogde Na-uitscheiding met de urine. Zij hebben echter geen Na-bepalingen in de urine gedaan om dit te kunnen aantonen. Wij namen in onze gevallen geen verhoogde uitscheiding van Na waar, maar wel was steeds de uitscheiding van Na veel groter dan de opneming.

Mogelijke gevaren van de hydratietherapie

1. Het ontstaan van longoedeem door overhydratie wordt algemeen gevreesd door hen, die de therapie niet toepassen. Zij menen dat het vaatstelsel overbelast wordt, tengevolge waarvan in een aantal gevallen longoedeem zal ontstaan. Daarentegen vrezen zij, die wel ervaring hebben met de therapie, deze complicatie niet.

Het is bekend dat bij de toxicose de bloedvoorziening van de nierschors aanzienlijk kan verminderen en dat de nierschors in ernstige gevallen ischaemisch kan worden. Het ligt voor de hand, dat er gedurende de periode van ischaemie ook anurie of ernstige oligurie zal zijn. Duurt deze ischaemie en dus de anurie te lang, dan kunnen er in de aanvankelijk gezonde nier secundair anatomische afwijkingen ontstaan. De ernst van deze anatomische afwijkingen hangt ten nauwste samen met de duur van de ischaemie (SHEEHAN). Duurt de ischaemie kort, bijvoorbeeld niet langer dan 15-30 minuten, dan worden volgens SHEEHAN alleen de wanden van de glomeruluscapillairen beschadigd en er ontstaat alleen albuminurie. Bij een ischaemie van enkele uren ontstaat er echter min of meer ernstige tubulusnecrose.

Past men nu ruime hydratatie toe wanneer de nieren ernstig beschadigd zijn, dan zou theoretisch de kans op overbelasting van het vaatstelsel kunnen toenemen.

Past men echter ruime hydratatie toe wanneer de nierbeschadiging

gering is, dan zal de urineproductie wellicht eerder toenemen en zal ook de kans op overbelasting van het vaatstelsel kleiner zijn. In overeenstemming met de theorie van SHEEHAN zou de kans op longoedeem bij de hydratietherapie dus groter zijn naarmate de nieren minder in staat zijn te functioneren.

De grote vraag is echter: hoe kan men bij een toestand, die gepaard gaat met anurie of ernstige oligurie, beoordelen tot welke functie de nier nog in staat is? Hebben degenen die bij hydratatie geen longoedeem waarnamen gegokt, gelijk gehad, of was er geen echte anurie? In de meeste publikaties worden de gevallen helaas niet uitvoerig beschreven. Wij hebben herhaaldelijk gevallen van urenlange anurie bij eclampsie in zo korte tijd zien herstellen, dat het ons onwaarschijnlijk voorkomt, dat er een ernstige nierbeschadiging was ontstaan. Het maakt daarom op ons de indruk, dat de opvatting van SHEEHAN niet van toepassing kan zijn in deze gevallen.

In hoofdstuk IV hebben we enkele gevallen van anurie bij eclampsie beschreven, waarbij we weliswaar een verminderde glomerulusfiltratie aannamen, maar ook een verhoogde tubulaire reabsorptie.

Dit alles doet vermoeden, dat de anurie bij eclampsie berust op extrarenale factoren. Een verklaring waarom longoedeem zo weinig gezien wordt bij de hydratietherapie wordt hierdoor echter niet gegeven.

PRIDDLE en STEVENSON veronderstellen dat de anurie geen gevolg is van spasme van de vaten, maar van oedeem van de nierschors. Het oedeem van de nierschors zou zich niet onderscheiden van het oedeem elders. Als dat zo is, is hydratatie zeker riskant, want er wordt herhaaldelijk vermeld, dat daarbij het oedeem aanvankelijk toeneemt.

Verder dient men te beseffen dat „hinken op twee gedachten” bij de hydratietherapie onder bepaalde omstandigheden gevaarlijk kan zijn.

Wanneer men een eclamptica behandelt volgens de dehydratiemethode en deze behandeling geeft niet het verwachte succes, maar wel een behoorlijke diurese, kan men wellicht zonder groot risico de dehydratie ongedaan maken door daarna hydratatie toe te passen. Het omgekeerde kan echter levensgevaarlijk zijn. Geeft hydratatie bij eclampsie niet die verbetering die men er van verwacht en blijft met name de anurie bestaan, dan kan men niet straffeloos direct dehydratie toepassen. Immers wanneer men nu een 20-50% glucose-oplossing, albumine of een andere hypertone oplossing inspuit, zal aanvankelijk veel vocht aan de weefsels onttrokken worden en in de vasculaire ruimte opgenomen worden. Indien in dat geval de nieren niet tot een ruime diurese in staat zijn, wordt het vaatstelsel overbelast en ontstaat een grote kans op longoedeem.

Met andere woorden: indien men bij een eclamptica met oligurie of anurie hydratatie toepast, moet men hierin bevestiging en met name geen diurese, dan moet men er mee

ophouden en afwachten; in geen geval mag men dan tot een andere therapie overgaan.

Wij geven daarom de suggestie, bij gevallen van anurie of ernstige oligurie allereerst 500-1000 cc van een hypertonische glucose-oplossing intraveneus te geven. Ontstaat daarna een behoorlijke diurese, dan kan desnoods verder volstaan worden met ruime toediening van een isotonische oplossing. Maar wanneer de anurie blijft bestaan, is het beter niet te veel vocht te geven.

Wij hebben zelf deze gedragslijn nog niet toegepast.

Natuurlijk is met de hydratithérapie het ideaal nog geenszins verwezenlijkt, want er is nog altijd bij eclampsie een moederlijke mortaliteit van 1,5-6%. Nu mogen de resultaten gunstig lijken tegenover die van de dehydratithérapie, bewijzen dat hydratatie juist is, doen zij niet. Indien men uit de moederlijke mortaliteit conclusies omtrent de therapie wil afleiden, kan men niet volstaan met het beoordelen van percentages alleen, maar moet elk geval afzonderlijk zorgvuldig geanalyseerd worden. Alleen wanneer daarbij blijkt dat de hydratithérapie op de juiste wijze is uitgevoerd en bepaalde doodsoorzaken daar sterk bij overheersen, mag men een onderling verband aannemen.

Slechts wanneer longoedeem bij de hydratithérapie significant vaker zou voorkomen dan bij andere behandelingsmethoden, zou men deze complicatie moeten vrezen. De literatuur is in dit opzicht bijzonder oppervlakkig en onvolledig, zodat men maar zelden voldoende gegevens verkrijgt om de gevallen op hun juiste waarde te beoordelen.

DE ALVAREZ vermeldt, zonder duidelijke gegevens, dat een eclamptica na ruime vochttoediening 9 uur post partum aan longoedeem stierf.

DIECKMANN beschrijft een vrouw met ernstige pre-eclampsie, die in 10 uren 3000 cc 5% glucose-oplossing kreeg. Zij produceerde in die tijd 300 cc urine, kreeg eclamptische aanvallen en stierf. Bij de obductie werd een uitgebreide hersenbloeding gevonden. DIECKMANN meent dat de hydratatie hier de verergering veroorzaakt heeft en dat deze patiënte wellicht gered had kunnen worden door een eivliessteek of een sectio caesarea in het pre-eclamptische stadium. Inderdaad, wanneer het bestaan van een hersenbloeding van te voren bekend was geweest, zou geen verstandig mens deze vrouw zo veel vocht intraveneus gegeven hebben en zou men misschien sectio caesarea onder locale anaesthesie verricht hebben. Maar het is toch niet waarschijnlijk dat de hydratatie hier een hersenbloeding veroorzaakt heeft. De oligurie strookt in dit geval volledig met de opvattingen van BORST.

2. Zowel MULÉ en TATUM als TURNER c.s. zagen bij toepassing van de hydratithérapie in enige gevallen hyponatraëmie ontstaan, echter zonder dat klinische verschijnselen of subjectieve klachten werden opgemerkt. Indien men wenst, is dit verschijnsel gemakkelijk te elimineren door de hydratatie te staken en later desnoods een kleine hoeveelheid zout te geven.

Wij hebben ook enige malen hyponatriaemie gevonden zonder klinische verschijnselen. Enkele malen kregen wij echter de indruk dat het de oorzaak was van braken.

3. Volgens TURNER en FAIR zou theoretisch wellicht hypokaliaemie kunnen ontstaan, maar geen enkele auteur heeft dit waargenomen.

Mogelijke gevaren van de NH_4Cl -toediening

1. Door sommigen wordt op het gevaar van hyponatriaemie gewezen. We hebben reeds vermeld, dat de werkzaamheid van het middel al na enkele dagen sterk afneemt, tengevolge van compensatie door de nier zelf. Het gevaar van hyponatriaemie zal dus wel niet groot zijn.

2. Een ernstiger gevaar vormt de acidose. Dit blijkt met name uit een onderzoek van GOODLIN en KAISER.

Deze onderzoekers gaven aan de moeders 6 gr NH_4Cl per dag, dus zeker geen hoge dosis. Zij vonden behalve bij de moeders ook acidose in het navelstrengbloed van de pasgeborenen. Deze acidose was soms zelfs ernstig en ging dan gepaard met een verminderde zuurstofsaturatie. De kinderen waren in deze gevallen cyanotisch, maar herstelden zich goed. De verschijnselen bij het kind werden vaak al waargenomen wanneer het middel langer dan een dag voor de geboorte gegeven werd, maar ze waren steeds aanwezig wanneer het langer dan drie dagen voor de baring was toegediend.

Wij begrijpen niet goed het verband tussen acidose en verminderde zuurstofsaturatie. Berust dit daarop, dat een hoge CO_2 -concentratie in het bloed de dissociatie van het oxyhaemoglobine bevordert? In elk geval is dit interessant voor nader onderzoek.

Mijns inziens moeten we hieruit concluderen, dat NH_4Cl inderdaad aan het kind schade kan berokkenen. Wanneer de intra-uteriene milieufactoren ongunstig zijn, en bij de toxicose zijn ze dat vaak (v.d. Loo), zou het middel juist de druppel kunnen zijn die de emmer doet overlopen, zodat het kind sterft.

Het feit dat de dehydratietherapie met hypertonische glucose zo veelvuldig wordt toegepast, doet vermoeden dat deze therapie toch een zekere waarde heeft. Wonderlijk genoeg vermelden bijna alle auteurs de gronden waarop de therapie steunt, zonder dat werkelijk kritisch is nagegaan of het gestelde doel inderdaad bereikt wordt.

TATUM en MULÉ hebben althans een poging in deze richting gedaan. Zij gaven 6 vrouwen met pre-eclampsie in 20 minuten tijds 250 cc 20% glucose-oplossing intraveneus en 6 anderen in dezelfde tijd 250 cc 50% glucose-oplossing. Beide groepen werden gedurende 340 minuten na het inlopen van het infuus vergeleken.

Zoals bekend, bewerken hypertonische glucose-oplossingen dat aanvankelijk vocht uit de weefsels naar de bloedbaan getrokken wordt.

Het bloedvolume neemt dus toe en er volgt een verhoogde urine-productie. Daarnaast noemden we reeds de zogenaamde osmotische diurese (zie blz. 25).

Wanneer 50% glucose werd gegeven, was de urineproductie tijdens de observatieperiode tweemaal zo groot als bij toediening van 20% glucose. De maximale vergroting van het plasmavolume ontstond bij infusie van 50% glucose na 10 minuten, bij infusie van 20% glucose na 70 minuten. De totale Na-uitscheiding met de urine liep gedurende de contrôleperiode parallel met de hoeveelheid geproduceerde urine. De schrijvers menen daarom dat 50% glucose-oplossing, bij herhaling in kleine hoeveelheden ingespoten, de ideale therapie is.

Als bezwaar tegen deze conclusie is aan te voeren, dat de observatie-tijd van nog geen 3 uren veel te kort is. Vermoedelijk zou bij een langere observatie gebleken zijn dat er een compensatoire retentie van water en Na ontstaat, die bij de „50% groep” langer aanhoudt dan bij de „20% groep”, zodat het eindresultaat van beide groepen hetzelfde is.

DE ALVAREZ en RICHARDS vonden dat 50% glucose-oplossing geen diurese en geen antidiurese opwekt, maar alleen water en calorieën verschaft.

TURNER, c.s. hebben jarenlang de dehydratietherapie met 20% glucose-oplossing toegepast, maar zij zijn er van teruggekomen, omdat zij inzagen dat hydratatie aangewezen was. Zij vergelijken nu de klinische resultaten van de dehydratietherapie met die van de hydratatietherapie. 100 gevallen van eclampsie werden behandeld met 20% glucose-oplossing intraveneus, waarvan hoogstens 2000 cc per 24 uur gegeven werd. In 50 andere gevallen van eclampsie werd 5% glucose-oplossing intraveneus gegeven en wel 4000 cc per 24 uur. Overigens was de therapie in beide groepen de zelfde. De indicatie tot afbreken van de zwangerschap en het toepassen van de sectio caesarea was ook in beide groepen gelijk.

Van de 100 vrouwen die met dehydratie behandeld werden, stierven er 4, terwijl van de 107 kinderen er 25 perinataal stierven. Van de 50 vrouwen die met hydratatie behandeld werden, stierven er 2, terwijl van de 53 kinderen er 9 perinataal stierven. De moederlijke en kinderlijke sterfte bleken dus in beide groepen gelijk te zijn.

Veel belangrijker echter was de waarneming, dat de algemene toestand van de moeders en de kinderen bij hydratatie opvallend beter was dan bij dehydratie.

De conclusie is dus, dat hydratatietherapie de mortaliteit van moeders en kinderen niet duidelijk verandert, maar de „toestand” van moeders en kinderen aanzienlijk verbetert.

Indien men zich een goed oordeel zou willen vormen omtrent de klinische waarde van hydratatie en dehydratie, zou men meer soortgelijke publikaties willen lezen. Helaas zijn die niet ter beschikking, omdat nooit op grote schaal een vergelijkend onderzoek werd ingesteld.

Dit is mede gevolg van het feit, dat men een eenmaal beproefde behandelingsmethode niet ineens radicaal wijzigt en in een vorm brengt, waarbij vergelijking van een betrekkelijk klein aantal gevallen mogelijk is. Willen we de resultaten van de hydratietherapie en van de dehydratietherapie toch vergelijken, dan zijn we gedwongen de resultaten van verschillende onderzoekers naast elkaar te plaatsen. Dit brengt grote moeilijkheden met zich mee, omdat bij pre-eclampsie en eclampsie door velen een groot aantal zo verschillende therapeutische maatregelen genomen wordt, dat vergelijking zonder meer niet mogelijk is. We hebben daarom alleen die publikaties kunnen gebruiken waaruit bleek, dat de therapie, behoudens hydratatie of dehydratie, niet principieel uiteen liep. Een andere moeilijkheid wordt gevormd door het feit dat de meeste auteurs een gemeenschappelijke therapie aangeven voor verschillende vormen van toxicose.

Klinische resultaten van de hydratietherapie

GOSGROVE liet veel drinken en gaf zo nodig 5% glucose-oplossing intraveneus, teneinde een vochtopneming van 3-5 liter per dag te waarborgen. Daarnaast gaf hij bij eclampsie magnesiumsulfaat. Bij pre-eclampsie paste hij ook NH_4Cl toe. Bij 185 lichte en ernstige toxicosen, waaronder 13 gevallen van eclampsie, stierf geen enkele moeder; de totale perinatale kindersterfte bedroeg nog geen 5%.

HESTER c.s. gaven bij eclampsie 5-10% glucose-oplossing, totaal 2000 cc per dag. Daarnaast ook magnesiumsulfaat. Op 76 gevallen van eclampsie stierven 3 moeders. 68 Eclampticae waren bij opneming nog niet bevallen. Deze vrouwen brachten 71 kinderen ter wereld (3 tweelingen), waarvan er 11 perinataal stierven.

WALDROP en BLANTON gaven bij eclampsie elke 8 uur 1000 cc 20% glucose-oplossing. Zij vermelden niet of zij het infuus langzaam of snel lieten inlopen. Daar vermoedelijk de inlooptijd langzaam was, zal het effect wel geweest zijn toevoer van water en calorieën. Bovendien gaven zij magnesiumsulfaat. Op 74 gevallen van eclampsie stierven 2 moeders en 9 kinderen.

DE ALVAREZ past de hydratietherapie toe, zoals beschreven op blz. 90. Op 16 gevallen van eclampsie stierf 1 moeder aan longoedeem (30 uur na opneming in de kliniek, terwijl ze 21 uur na de opneming spontaan bevallen was). Op 58 gevallen van ernstige pre-eclampsie stierven 2 moeders (1 moeder overleed direct na opneming, voor therapie kon worden ingesteld en 1 moeder overleed in het kraambed aan longtbc).

De perinatale kindersterfte wordt niet nauwkeurig opgegeven. Wel wordt vermeld, dat de meeste kinderen stierven door prematuritas en dat de totale sterfte op 224 gevallen van toxemie 14% bedroeg. Op deze 224 gevallen, waaronder ook die met alleen benigne of maligne

hypertensie, zag DE ALVAREZ in 75% van de gevallen verbetering optreden.

Volgens ons kan dit hoge percentage van verbetering niet alleen berusten op de toegepaste hydratietherapie. Daar de schrijver vermeldt dat de meeste kinderen stierven door prematuritas, vermoeden we dat te snel werd overgegaan tot afbreken van de zwangerschap.

BROWN past de hydratietherapie toe met 5% glucose-oplossing, maar vermeldt niet hoeveel hij daarvan geeft. Bij 25 gevallen van eclampsie waarbij alleen 5% glucose-oplossing en geringe sedering werd toegepast, stierf geen enkele moeder, de kinderlijke sterfte wordt niet vermeld. Bij 25 andere gevallen van eclampsie werd behalve 5% glucose-oplossing ook NH_4Cl intraveneus gegeven; bovendien werd nu diepe sedering met avertine toegepast en werden veratrumpreparaten gegeven. In deze groep stierven twee moeders en vier kinderen.

GARBER is, zoals reeds vermeld op blz. 90, een overtuigd voorstander van de hydratietherapie. Daarnaast past hij ook veratrumpreparaten toe. Hij geeft de laagste moederlijke mortaliteit op die in de literatuur gevonden wordt.

Op 196 gevallen van eclampsie stierven slechts drie moeders (1,5%). Van deze drie moeders stierven er twee aan sepsis in het kraambed, nadat de toxicose al genezen was. De gezuiverde moederlijke mortaliteit bedroeg dus slechts 0,5%. De kinderlijke mortaliteit vermeldt GARBER helaas niet.

Klinische resultaten van de dehydratietherapie

RHOADS en SCHMIDT vonden bij eclampsie bij gebruik van hypertensische glucose een moederlijke mortaliteit van 12,9%: op 121 gevallen van eclampsie stierven 15 moeders. Werd echter bovendien een veratrumpreparaat toegepast, dan daalde de moederlijke mortaliteit aanzienlijk: op 34 andere gevallen van eclampsie stierf 1 moeder.

De kinderlijke mortaliteit wordt niet opgegeven.

MORRIS paste bij eclampsie alleen 50% glucose-oplossing toe, elke 4 uur 50-100 cc, wanneer er oligurie bestond; overigens was zijn therapie conservatief. Hij vond op 402 gevallen van eclampsie een moederlijke mortaliteit van 12,4% en een kinderlijke van 38,6%.

TILLMAN gaf bij pre-eclampsie en eclampsie bij herhaling 20-50 cc 50% glucose-oplossing en paste eventueel sectio caesarea toe. De moederlijke mortaliteit wordt zonder meer op 11% opgegeven.

Bij eclampsie voor en tijdens de baring bedroeg de kinderlijke sterfte 65,6%. Het betrof echter slechts 70 gevallen en er wordt niet vermeld of er tweelingen bij waren. De percentages zeggen dus niet veel.

Bij eclampsie begint hij met 50 cc 50% glucose-oplossing om de 6-8 uur. Daarnaast geeft hij tegenwoordig bij oligurie of bij ernstige haemoconcentratie de eerste 24 uur nog 2500-3000 cc vocht per os, of zo nodig per infuus. De volgende dagen geeft hij echter niet meer dan

1500 cc per dag. Sindsdien stierven op 49 gevallen 2 moeders. De kinderlijke mortaliteit wordt niet vermeld.

ROBERTS paste alleen 50% glucose-oplossing en sedativa toe, en was verder ultraconservatief. Bij 27 gevallen van eclampsie stierven 2 moeders en 14 kinderen.

IRVING gaf 25% glucose-oplossing, magnesiumsulfaat en veratrum-preparaten. Op 32 gevallen van eclampsie stierven 2 moeders, van de 33 kinderen stierven er 15.

KYANK gebruikte 40-50% glucose-oplossing, waarvan hij bij eclampsie elke twee uur 100 cc gaf. Dat is dus per etmaal nog wel 1200 cc. Hij vond bij 385 gevallen van eclampsie een moederlijke mortaliteit van 11,7% en een kinderlijke van 18,9%. Bij eclampsie voor de baring bedroeg de kinderlijke mortaliteit echter 37,7%.

Bij het beoordelen van deze getallen valt dadelijk op, dat de resultaten van de hydratietherapie veel minder uiteen lopen en mogelijk gunstiger lijken dan die van de dehydratietherapie. Vermoedelijk zijn hiervoor verschillende factoren verantwoordelijk:

1. De dehydratietherapie wordt al enkele decennia toegepast, de hydratietherapie pas de laatste tien jaar. Men mag natuurlijk niet de resultaten van de ene therapie gedurende de laatste jaren vergelijken met de resultaten van een andere therapie jaren geleden. Juist de laatste tien jaar heeft de geneeskunde zulke vorderingen gemaakt, dat men stellig mag aannemen, dat men bij de behandeling van de eclamptica daarvan mee geprofiteerd heeft. Vermoedelijk zal dan ook elke therapie van de laatste jaren betere resultaten afwerpen dan in vroegere jaren.
2. Door de verbeterde prenatale zorg neemt overal de frequentie van eclampsie duidelijk af. Dit heeft tot gevolg, dat het veel langer duurt eer men zich een oordeel kan vormen over de waarde van een bepaalde behandeling.
3. De resultaten van de hydratietherapie en van de dehydratietherapie zullen voor een groot deel bepaald worden door het feit, of men streng conservatief blijft dan wel tot actieve therapie overgaat. Gaat men tot actieve therapie, met name tot sectio caesarea over, dan zal het resultaat voor een groot deel beïnvloed worden door het tijdstip waarop hiertoe wordt overgegaan. Blijft men conservatief, dan zal het resultaat misschien mede afhangen van welke geneesmiddelen er worden toegediend. Met name denken we aan de middelen met bloeddrukverlagende werking.

We moeten dus concluderen, dat de resultaten van de hydratietherapie en die van de dehydratietherapie zeker niet zonder meer ver-

geleken mogen worden. Indien men evenwel, met in acht neming van de nodige voorzichtigheid, partij zou willen kiezen, dan krijgt men de indruk dat de hydratietherapie de gunstigste resultaten geeft.

Samenvattend kunnen we dus vaststellen dat er zeker motieven zijn om de hydratietherapie, al of niet gecombineerd met toediening van ammoniumchloride, bij de toxicosen te beproeven.

EIGEN ONDERZOEK

Nu we in het vorige hoofdstuk gezien hebben dat hydratatie enerzijds en toediening van ammoniumchloride anderzijds mogelijk juiste maatregelen zijn bij de behandeling van de toxemie, willen we thans de waarde hiervan trachten te analyseren.

In de eerste plaats interesseert het ons of deze behandelingsmethoden inderdaad klinische verbetering geven.

Indien dit het geval zou zijn, zouden we daarnaast willen weten op welke wijze deze verbetering dan tot stand komt, met name of dit geschiedt door of samen gaat met een verhoogde uitscheiding van zout door de nieren.

Door de in de laatste jaren verbeterde prenatale zorg bleek het niet eenvoudig de beschikking te krijgen over een voldoende aantal zwangeren met toxemie. Het merendeel van de te bespreken patiënten werd opgenomen op de verloskundige afdeling van het Diaconessen-huis te Eindhoven. Daarnaast werden enkele vrouwen, die opgenomen waren op de verloskundige afdelingen van de collegae Dr H. de Raad en L. A. Falke, met haar toestemming, welwillend voor mijn onderzoek beschikbaar gesteld.

1. DE MAATSTAVEN VOLGENS WELKE DE ZWANGEREN
VOOR HET ONDERZOEK GESELECTEERD WERDEN

De bij het onderzoek betrokken zwangeren werden in vier groepen geclassificeerd.

Groep 1. Gezonde zwangeren.

Het betreft hier twee gezonde zwangeren, die uitsluitend terwille van het onderzoek in de laatste zwangerschapsmaand in de kliniek werden opgenomen. Een derde vrouw werd opgenomen in verband met een zwangerschapsanaemie. Nadat de anaemie behandeld en de vrouw weer gezond was, werd zij eveneens in de laatste zwangerschapsmaand aan het onderzoek onderworpen. Een vierde vrouw werd opgenomen in verband met een bekkenvernauwing. Het onderzoek was bij haar niet compleet.

Groep 2. Zwangeren met hypertensie.

Hiertoe werden vijf zwangeren gerekend, die in de laatste zwangerschapsmaand een bloeddruk hadden van 140/100 of hoger, terwijl zij overigens geheel gezond waren. Van sommigen was bekend, of moest aangenomen worden, dat de hypertensie reeds voor de zwangerschap bestond, terwijl bij anderen alleen aan het einde van de zwangerschap de bloeddruk steeg. Eigenlijk zou men tussen deze beide categorieën onderscheid moeten maken. Wij hebben dit echter niet gedaan, omdat ons aantal te klein is om een dergelijke scheiding streng door te voeren.

Groep 3. Zwangeren met toxemie.

Tot deze groep werden elf zwangeren gerekend met duidelijke verschijnselen van toxemie in de laatste zwangerschapsmaanden. Om in deze groep geassocieerd te worden, moesten van de drie verschijnselen hypertensie, albuminurie en oedeem er tenminste twee duidelijk aanwezig zijn.

Groep 4. Zwangeren met zeer ernstige pre-eclampsie en eclampsie.

Hier betrof het drie zwangeren met eclampsie vóór de baring begon en één zwangere met zulke hevige verschijnselen van toxemie, dat men eigenlijk zou moeten spreken van eclampsie zonder convulsies.

Teneinde niet in herhalingen te vervallen, zullen we bij de nu volgende bespreking vaak alleen volstaan met het vermelden van de groepsaanduiding.

2. BESCHRIJVING VAN DE WIJZE WAAROP HET ONDERZOEK WERD UITGEVOERD

Alle zwangeren van groep 1, 2 en 3 werden zo veel mogelijk onder gelijke omstandigheden op principieel dezelfde wijze onderzocht en behandeld. De patiënten van groep 4 moesten door de ernst van het ziektebeeld op een andere wijze behandeld worden, welke behandelingswijze later bij elk geval afzonderlijk besproken zal worden.

Voor de groepen 1, 2 en 3 was onze gedragslijn de volgende:

In de periode voorafgaande aan de klinische observatie werd steeds door de huisarts, door de vroedvrouw of door mijzelf gedurende kortere of langere tijd zoutloos dieet voorgeschreven. Het is echter wel zeker, dat dit advies niet steeds streng werd opgevolgd. Vanaf de dag van opneming in de kliniek werd aan het zoutloze dieet wel streng de hand gehouden. In sommige gevallen werd al op de dag van opneming, in andere gevallen enige tijd daarna, begonnen met ons onderzoek. Dit werd in hoofdzaak bepaald door het feit of de bevalling al spoedig

verwacht kon worden, dan wel waarschijnlijk nog enige tijd op zich zou laten wachten.

De vrouwen werden gewoonlijk geobserveerd in een kleine rustige verpleegeenheid, waar geen grote temperatuurschommelingen voorkwamen. Indien zulks maar enigszins mogelijk was, werd het onderzoek niet gedaan bij warm zomerweer, teneinde de factor vochtverlies met het zweet zoveel mogelijk te beperken. Bij zwangeren die midden in de zomer uitgerekend waren, kon evenwel aan deze eis niet steeds de hand gehouden worden.

Tijdens de observatieperiode bleven de patiënten te bed, liggende met één hoofdkussen. Teneinde een eventuele invloed van houdingsverandering op de diurese zoveel mogelijk te elimineren, werd zijligging voorgeschreven, waarbij het evenwel aan de vrouw was toegestaan zich van de ene zijde op de andere te keren. Mictie en defaecatie moesten, als dat kon, liggend geschieden. Indien dit echter moeilijkheden gaf, werd hiervoor de zittende houding in bed toegestaan. Eén maal per dag, steeds op dezelfde tijd, moest de patiënte even het bed verlaten om gewogen te worden. Voor zover dat mogelijk was, werden uiteraard emoties aan de vrouwen bespaard. Lezen was toegestaan. Psychische factoren werden zoveel mogelijk vermeden door de zwangere van te voren uitvoerig op de hoogte te stellen van wat er met haar gebeuren ging.

Dag en nacht moesten de vrouwen precies iedere 3 uur de blaas ledigen. Gemakshalve werden daarvoor steeds de klokuren van 3 uur, 6 uur, 9 uur enz. gekozen. Direct na het urineren, kregen de patiënten een constant dieet, het zogenaamde ritmedieet. Dit constante dieet behoeftte, daar het nooit erg lang achtereen werd toegepast, slechts aan enkele eisen te voldoen. Deze eisen waren de volgende:

- a. het moest calorisch voldoende zijn,
- b. het moest zoutloos zijn (we laten hier buiten beschouwing, dat eigenlijk geen enkel dieet absoluut zoutloos kan zijn),
- c. het moest veel vocht bevatten, niet alleen om de vochtbalans van de patiënt te dekken, maar ook omdat we juist de waarde van hydratatie wilden nagaan,
- d. het moest in liggende houding door de vrouw zelf opgenomen kunnen worden,
- e. het moest de patiënt liefst niet te snel tegen staan.

Wij stelden dit dieet als volgt samen:

300 cc zoutloze melk (van Nutricia), 100 cc water, 2-4 zoutarme biscuits van dezelfde soort en 5-10 gr zoutloze boter. Dit „menu” moest dus dag en nacht om de 3 uur genuttigd worden, waarbij er op gelet werd, dat de patiënt de melk en het water steeds binnen 20-30

minuten op dronk. Het eten van de biscuits met boter werd facultatief gesteld. In de praktijk kwam het er op neer, dat de meeste vrouwen de melk en het water snel nuttigden, maar voor de biscuits al gauw bedankten. Een enkele maal werd in plaats van 100 cc water steeds 50 cc gedronken.

Op deze wijze pasten wij, zonder dit opzettelijk nagestreefd te hebben, het van vroeger bekende absolute melkdieet toe. Van deze zoutloze melk leveren 100 cc ongeveer 60 calorieën. Daar de patiënten per etmaal hiervan 2400 cc dronken, kregen zij per dag 1440 calorieën. De melk leverde de patiënt per dag ongeveer 78 gram eiwit.

Tijdens de observatieperiode werd geen enkel geneesmiddel toegediend, teneinde een mogelijk effect op de diurese uit te schakelen.

De bedoeling van dit gedeelte van het onderzoek was de uitscheiding van water en electrolyten te controleren en enkele klinische gevolgen van hydratatie na te gaan.

Wanneer deze maatregelen 3 tot 4 dagen achtereen waren volgehouden, namen we aan, dat de patiënten in een conditie verkeerden die onderlinge vergelijking mogelijk maakte. Bij een aantal vrouwen werd nu een onderzoek gedaan, dat wij „de waterbelastingproef” noemden. Tijdens dit onderzoek werd het ritmedieet met alle beschreven maatregelen zorgvuldig volgehouden. Op de dag van het onderzoek moest de vrouw 1000-1500 cc water drinken binnen de tijd van 30-45 minuten. Uit praktische overwegingen werd hiervoor meestal de tijd gekozen tussen 10 uur en 11.30 uur of tussen 13 en 14 uur.

De bedoeling van deze proef was te onderzoeken of de waterdiurese bij de zwangere afwijkt van die bij de niet zwangere en of er verschillen zijn tussen de waterdiurese bij de gezonde zwangere en bij de zwangere met toxemie.

In enkele gevallen hebben wij deze proef op een andere wijze herhaald of wel alleen uitgevoerd. Omstreeks dezelfde tijd van de dag werd van een 5% oplossing van glucose in water 1000-2000 cc snel intraveneus toegevoerd. De „inlooptijd” van de oplossing werd zó geregeld, dat 15-20 minuten nodig waren per 500 cc. De vrouwen werden daarbij zorgvuldig geobserveerd, maar hadden hoegenaamd nergens last van. Gemakshalve spraken we bij dit onderzoek van de „intraveneuze waterbelasting”.

De bedoeling hiervan was te onderzoeken, of de er op volgende diurese belangrijk afweek van de diurese bij de orale waterbelastingproef.

Een dag na de waterbelastingproef werd doorgaans de behandeling iets gewijzigd. Een aantal vrouwen moest nu elke 3 uur meer drinken. De hoeveelheid melk werd daarbij niet veranderd, maar de hoeveelheid water werd gewoonlijk verhoogd tot 300 cc per keer. In totaal moesten de patiënten dus nu elke 3 uur 600 cc drinken. De bedoeling was na te gaan, of deze zeer ruime hydratatie voordelen had boven de reeds eerder toegepaste hydratatie met 400 cc vocht per keer.

Andere vrouwen kregen na de waterbelastingproef gedurende 3 dagen ammoniumnitraat, elke 3 uur $1\frac{1}{2}$ gram, dus in totaal 12 gram per dag. Wij kozen dit middel opzettelijk, omdat het in werking overeenkomt met ammoniumchloride, waarvan we de uitwerking wilden nagaan. Ammoniumchloride zelf was voor ons onderzoek minder geschikt, omdat daarbij een eventueel toenemende chlooruitscheiding zou kunnen berusten op het door ons toegediende chloor. Wanneer evenwel de uitscheiding van chloor zou toenemen in aansluiting aan het opnemen van ammoniumnitraat, zou het bewijs geleverd zijn, dat het chloor van het lichaam afkomstig is.

De volgende principes werden bij het onderzoek van belang geacht:

De vrouwen werden elke morgen op dezelfde tijd door de hoofdzuster nauwkeurig gewogen.

Het bloed, dat op het laboratorium werd onderzocht, werd steeds door mij zelf afgenomen door middel van venapunctie tussen 11 en 12 uur 's morgens. Hierbij werd steeds dezelfde techniek gevolgd, om met name de invloed van de stuwing van de arm op de uitkomst van het Hb-gehalte en het totale gehalte aan eiwit tot een minimum terug te brengen. Allereerst werd de te punteren vena gezocht, de huid gedesinfecteerd en de „stuwband” los om de arm gelegd. Vervolgens werd de band zo aangehaald, dat de arm niet langer dan enkele seconden gestuwd werd. In die tijd werd de vena gepuncteerd, waarna terstond de stuwing werd opgeheven. Daarna werd gedurende enige seconden bloed opgevangen dat niet onderzocht werd. Van het bloed dat hierna opgevangen werd voor de bepaling van het Hb-gehalte en het totale eiwitgehalte van het serum namen wij aan, dat het de werkelijke toestand van het veneuze bloed redelijk goed weerspiegelde en niet meer onder invloed van de stuwing had gestaan. Voor het verkrijgen van bloed voor het chemisch onderzoek werd daarna de arm weer gestuwd.

Het chemisch onderzoek van het bloedserum werd bij voorkeur verricht bij de aanvang van de observatieperiode, enige dagen later, voor de waterbelastingproef, en aan het einde van de observatieperiode. Het Hb-gehalte van het bloed en het totale serumeiwitgehalte werden vaker onderzocht, wanneer de toestand van de armvenae dit toeliet.

De bedoeling van de bepalingen van het Hb-gehalte was een globale indruk te krijgen omtrent een eventuele toeneming of afneming van de hoeveelheid circulerend bloed. Op blz. 45 vermeldden we reeds onder welke voorwaarden men gerechtigd is aan de uitkomsten van een aantal Hb-bepalingen conclusies te verbinden omtrent het gedrag van het bloedvolume. Het totale eiwitgehalte van het serum werd bepaald om vast te stellen of klinische verbetering samenging met een toeneming van dit gehalte. Op blz. 46 hebben we al vermeld, dat in kort-

durende proeven de verandering van het totale eiwitgehalte ook gebruikt kan worden als maatstaf voor eventuele verandering van het bloedvolume, aangenomen, dat het totale erythrocytenvolume tijdens die proeven constant blijft. Wij hebben hiervan enige malen gebruik gemaakt door het totale eiwitgehalte te bepalen voor en na de waterbelastingproef.

De bepalingen van het ureum-, het urinezuur-, het Cl-, het Na- en het K-gehalte van het bloedserum benevens de bepalingen van de alkalireserve werden verricht, om te onderzoeken in hoeverre veranderingen daarvan weerspiegelden wat er met de patiënt gebeurde.

De arteriële bloeddruk werd steeds door mij zelf tussen 11 en 12 uur op de gebruikelijke wijze gemeten.

De centrale veneuze druk werd in enkele gevallen eveneens tussen 11 en 12 uur gemeten met de veneuze haak, volgens de methode van LEWIS-BORST, zoals deze is aangegeven in het proefschrift van MOLHUYSEN. In het merendeel van de gevallen was deze bepaling echter zeer moeilijk of onuitvoerbaar. Dit berustte vermoedelijk op twee factoren. Ten eerste hebben de meeste zwangeren een vergrote schildklier die het onderzoek bemoeilijkt. Ten tweede was, vooral bij zwangeren met toxemie, vaak in belangrijke mate onderhuids oedeem aanwezig. Deze beide factoren waren de oorzaak dat slechts bij enkele vrouwen de centrale veneuze druk bepaald kon worden. Wij hebben daarom aan de uitkomst van deze bepaling geen betekenis toegekend.

Gedurende de gehele observatietijd werd de in elke periode van 3 uren geproduceerde urine verzameld. Teneinde verdamping tegen te gaan werd deze urine bewaard in gesloten flessen. Van alle porties urine werd nauwkeurig de hoeveelheid gemeten. De urine, welke 's morgens om 9 uur geloosd was, werd onderzocht op eiwit. Indien deze urine geen eiwit bevatte, werd aangenomen, dat in de voorafgegane periode van 24 uur de urine steeds eiwitvrij was. Bevatte de urine van 's morgens 9 uur echter wel eiwit, dan werd over de voorafgegane 24 uur van elke portie urine een evenredige hoeveelheid (bijv. 1/100 deel) genomen en van de aldus verkregen totale hoeveelheid het eiwitgehalte volgens Esbach bepaald.

In elke portie urine van 3 uren werd het creatininegehalte, het Cl- het Na- en het K-gehalte bepaald, en aan de hand daarvan de uitscheiding per uur berekend.

Evenals BORST en zijn medewerkers gingen we er van uit, dat de uitscheiding van het endogene creatinine een maatstaf vormt voor de beoordeling van de glomerulusfiltratie. BORST en zijn medewerkers vonden bij niet zwangeren, bij toepassing van het ritmediet, de uitscheiding van het endogene creatinine nagenoeg constant; zij meenden daarom dat de glomerulusfiltratie tijdens hun onderzoek niet veranderde. Daarentegen vonden zij de uitscheiding van water, Cl, Na en K 's nachts duidelijk minder dan overdag. Zij menen dat dit proces berust op een

verhoogde tubulaire reabsorptie 's nachts. We verwijzen hiervoor naar hoofdstuk I.

Het doel van dit gedeelte van het onderzoek was na te gaan, of de ritmische diurese ook voorkomt bij de gezonde zwangere en bij de zwangere met een toxemie en zo ja, of deze verschilt van die bij de niet zwangere.

De volgende *methoden van onderzoek* werden toegepast:

Hb: foto-electrisch volgens de alkalische haematine methode, zoals beschreven in het proefschrift van GERBRANDY.

Totaal eiwit: vallende druppelmethode volgens PHILLIPS en v. SLIJKE.

Ureum: ureasemethode volgens LIPS-CONWAY.

Urinezuur: methode van FOLIN, gewijzigd volgens DE VRIES en v. DAATSELAAR.

Cl.: methode van VOTOČEK.

K.: met de vlamfotometer (Eppendorf).

Na: „ „ „ „

HCO₃: manometrische bepaling volgens v. SLIJKE.

Creatinine: volgens JAFFÉ, gewijzigd volgens DE VRIES en v. DAATSELAAR.

3. BESCHRIJVING VAN DE ONDERZOChte GEVALLEN

Het is thans onze bedoeling de onderzochte gevallen kort te bespreken. Daarbij zullen we alle bijzonderheden, die niet direct met ons onderzoek te maken hebben, weglaten. Alle gevallen werden nauwkeurig in grafiek gebracht, teneinde het onderlinge verband snel te kunnen overzien. Bovendien hebben we bij elk geval onze waarnemingen in een tabel gerangschikt.

Helaas hebben we niet in alle grafische voorstellingen dezelfde schaal kunnen toepassen, omdat de uitkomsten soms zeer sterk verschillen. Als voorbeeld noemen we de gewichtscurven: Wanneer we een gewichtsverlies van 1 kg bij een vrouw van 70 kg en een verlies van 10 kg bij een vrouw van 90 kg op dezelfde schaal in grafiek willen brengen met een aantal andere grootheden, die even sterk variëren, wordt de grafiek zo groot, dat deze niet meer in een boek te reproduceren is.

We hebben steeds de tijdsfactor (in uren en dagen) in horizontale richting van links naar rechts uitgezet. Het opgenomen vocht en de geproduceerde urine met de diverse bestanddelen werd in verticale richting uitgebeeld.

In enkele gevallen kon de vrouw niet op de gezette tijd urineren, maar wel drie uur later. De kolommen werden dan verenigd.

Een enkele maal ging een portie urine verloren, de betreffende kolom werd dan niet ingevuld.

Teneinde ruimte te sparen, werd de uitscheiding van Cl in de overeenkomstige kolommen van het water aangebracht. Een enkele maal „viel de Cl-uitscheiding over de wateruitscheiding heen”, dan werd alleen het gedeelte „dat er uit stak” aangegeven.

Op overeenkomstige wijze werd de opneming van vocht en de uitscheiding van urine per 24 uur aangegeven.

De totale uitscheiding van Cl, Na en K per etmaal werd door getallen bij de overeenkomstige etmalen tot uitdrukking gebracht. In enkele gevallen kon de vrouw bij de wisseling van het etmaal niet urineren. De waarde van de daarop betrekking hebbende kolom van 6 uur werd dan gehalveerd en de berekende totale uitscheiding tussen haakjes geplaatst.

De volgende *afkortingen* werden gebruikt:

De gebruikelijke afkortingen voor „laatste menstruatie”, albuminurie enz. De data werden afgekort als volgt: 1-5 betekent 1 mei, enz.,

hydratie: vochttoediening 2800-3200 cc per etmaal,

ruime hydratie: vochttoediening 3200-4800 cc per etmaal,

NH_4NO_3 : ammoniumnitraat elke 3 uur $1\frac{1}{2}$ gr. toegediend,

300 m + 100 w: elke 3 uur 300 cc zoutloze melk + 100 cc water gedronken,

waterbel. pr.: zie blz. 107,

waterbel. i.v.: zie blz. 107,

c. ven. dr.: centrale veneuze druk,

tot. eiwit: totaal eiwitgehalte van het serum,

ureum }
urinezuur } gehalte van het serum in mgr%,

HCO_3 : gehalte van het bloed,

Cl, Na en K in bloed: gehalte van het serum,

Cl, Na en K in urine: uitscheiding per etmaal,

kol: kolommen van 3 uren,

oed.: met de vinger aantoonbaar onderhuids oedeem,

diurese: diurese per etmaal gemeten van 12 uur tot 12 uur,

xx: geen verandering,

—: niet aanwezig.

GROEP 1. DE GEZONDE ZWANGEREN. 4 gevallen.

1. F.L.-E. 27 jaar.

1e para. L.M. 25 augustus 1956. A.T. begin juni 1957.

Geen nierziekten in de anamnese.

Opneming 27-4-1957: t. 130/80, alb., zeer gering pretibiaal oedeem.

Krijgt vanaf 27-4 300 m + 100 w.

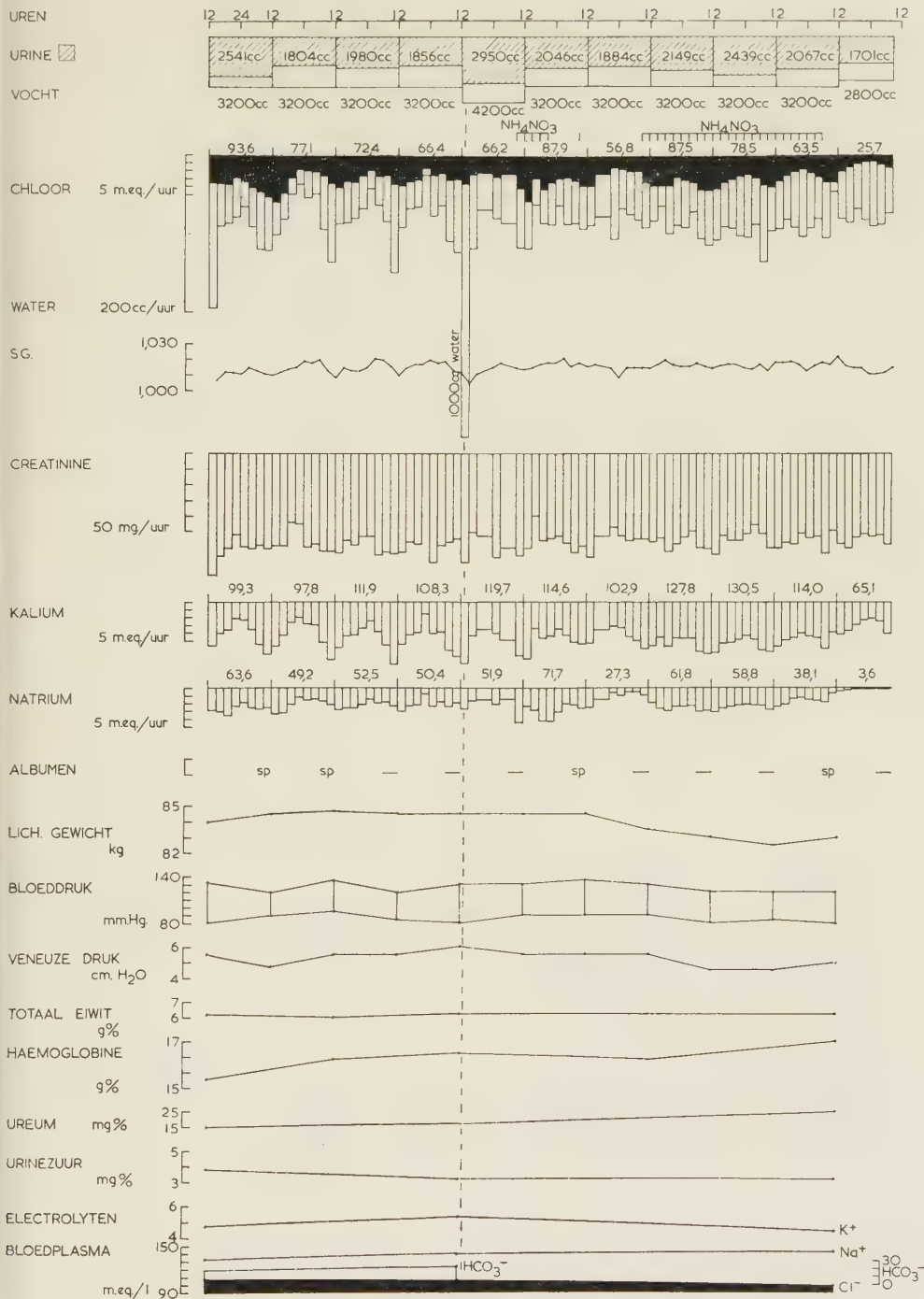
1-5 waterbelasting 1000 cc.

2-5 NH_4NO_3 , werd door vergissing van de zuster later weer weggelaten.

4-5 NH_4NO_3 .

	hydratie:	NH_4NO_3 :
gewicht	xx	daalt duidelijk
diurese	verandert weinig	verandert weinig
hb	stijgt	stijgt
c. ven. dr.	xx	daalt
tensie	xx	xx
alb.	—	—
oed.	—	—
tot. eiwit	xx	xx
ureum (bij opneming 15)	xx	stijgt
urinezuur (bij opneming 3,9)	tendens tot dalen	xx
HCO_3	stijgt	—
Cl in bloed	xx	daalt
Cl in urine	neemt af, ritme met kleine faseverschuiving (max. steeds na 12 uur)	neemt toe, daarna comp. retentie, ritme verandert niet veel
Na in bloed	stijgt	xx
Na in urine	neemt af, ritme met kleine faseverschuiving (max. steeds na 12 uur)	neemt toe, daarna comp. retentie, ritme vervlakt
K in bloed	tendens tot stijgen	daalt
K in urine	neemt nauwelijks toe, ritme duidelijk	neemt toe, daarna comp. retentie, ritme vervlakt
waterritme	aanwezig	vervlakt
waterbel. pr.	2 kol., neemt in 1 kol. iets K mee	—
waterbel. i.v.	—	—
creatinine in urine	gelijkmatig	gelijkmatig

Partus 11-6: ♀ 3380 gram, placenta geen infarcten, niet gewogen.



2. M. v. d. S. - v. D. 28 jaar.

1e para. L.M. begin november 1956. A.T. half augustus 1957.

Geen nierziekten in de anamnese.

Opneming 16-7-1957: t. 120/80, alb.-, geen oedeem.

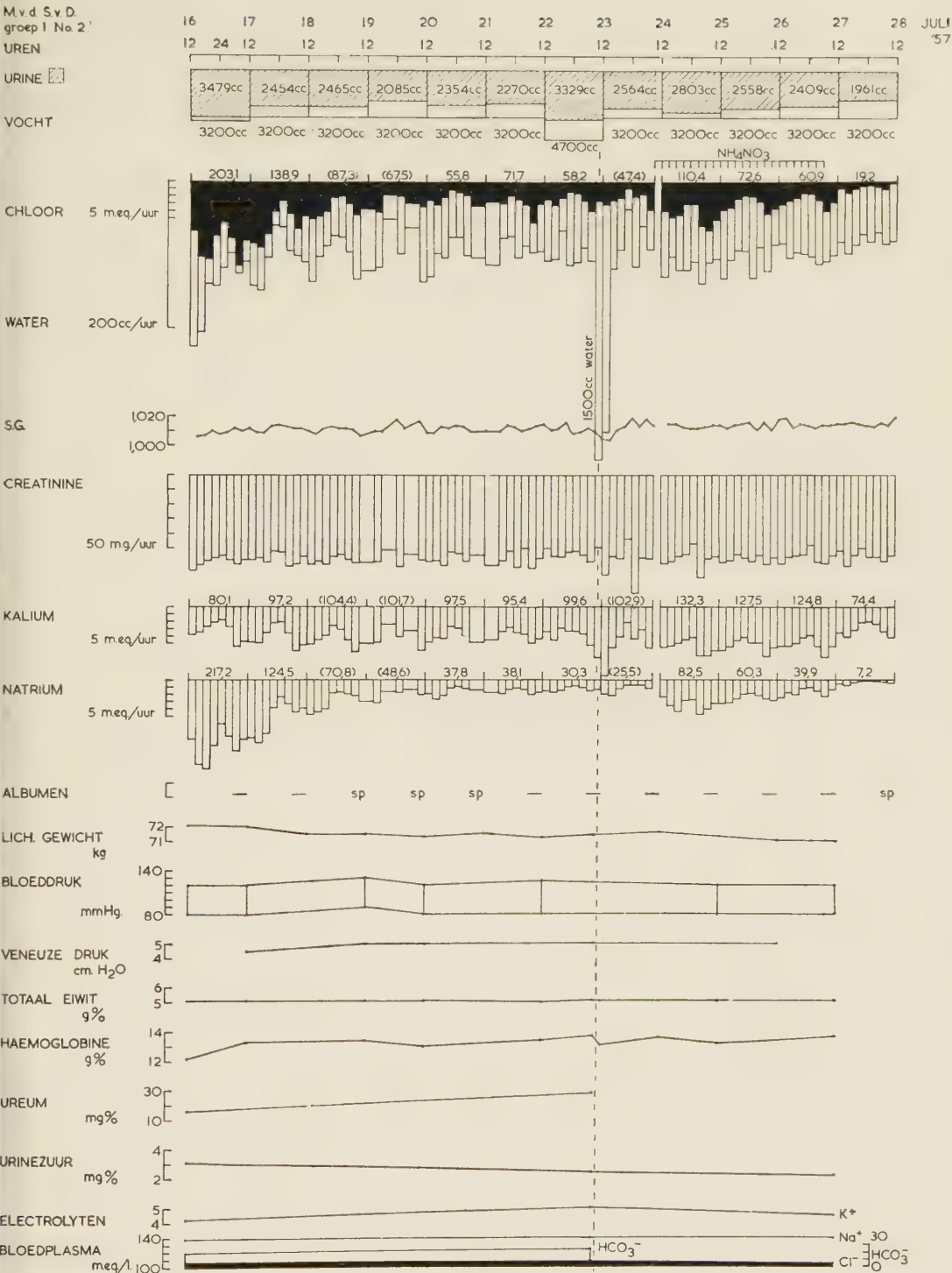
Krijgt vanaf 16-7 300 m + 100 w.

23-7 waterbelasting 1500 cc.

24-7 NH_4NO_3 .

	hydratie:	NH_4NO_3 :
gewicht	xx, tendens tot dalen	xx, tendens tot dalen
diurese	xx	neemt iets toe
hb	xx	xx
c. ven. dr.	xx	xx
tensie	xx	xx
alb.	—	—
oed.	—	—
tot. eiwit	xx	xx
ureum (bij opneming 16)	stijgt	—
urinezuur (bij opneming 3,2)	daalt	xx
HCO_3	stijgt	—
Cl in bloed	xx	xx
Cl in urine	neemt sterk af, ritme aanwezig	neemt sterk toe, al spoedig daling, comp. retentie, ritme aanwezig
Na in bloed	xx	xx
Na in urine	neemt af, ritme aanwezig	neemt toe, al spoedig daling, comp. retentie, ritme aanwezig
K in bloed	tendens tot stijgen	xx
K in urine	xx, nam alleen toe op 2e dag, duidelijk ritme	neemt toe, comp. retentie, ritme vervlakt
waterritme	aanwezig	vervlakt
waterbel. pr.	2 kol., neemt in 2 kol. iets K mee	—
waterbel. i. v.	—	—
creatinine in urine	gelijkmatig	gelijkmatig

Partus 20-8: ♂ 3600 gram, placenta geen infarcten, niet gewogen.



3. M. v.d. H.- v.d. P. 32 jaar.

4e para. L.M. 19 september 1957. A.T. eind juni 1958.

Geen nierziekten in de anamnese.

Voorgeschiedenis: de drie vorige zwangerschappen verliepen normaal en er werden kinderen geboren van 6-7 pond.

Opneming 6-5-1958 wegens zwangerschapsanaemie: patiënte krijgt ijzer parenteraal en zoutloos dieet.

Vanaf 23-5 krijgt patiënte alleen 300 m + 100 w.

Er zijn geen subjectieve klachten, t. 130/80, alb., geen oedeem.

27-5 waterbelasting 1500 cc, maar kort daarna wordt 350 cc gebraakt.

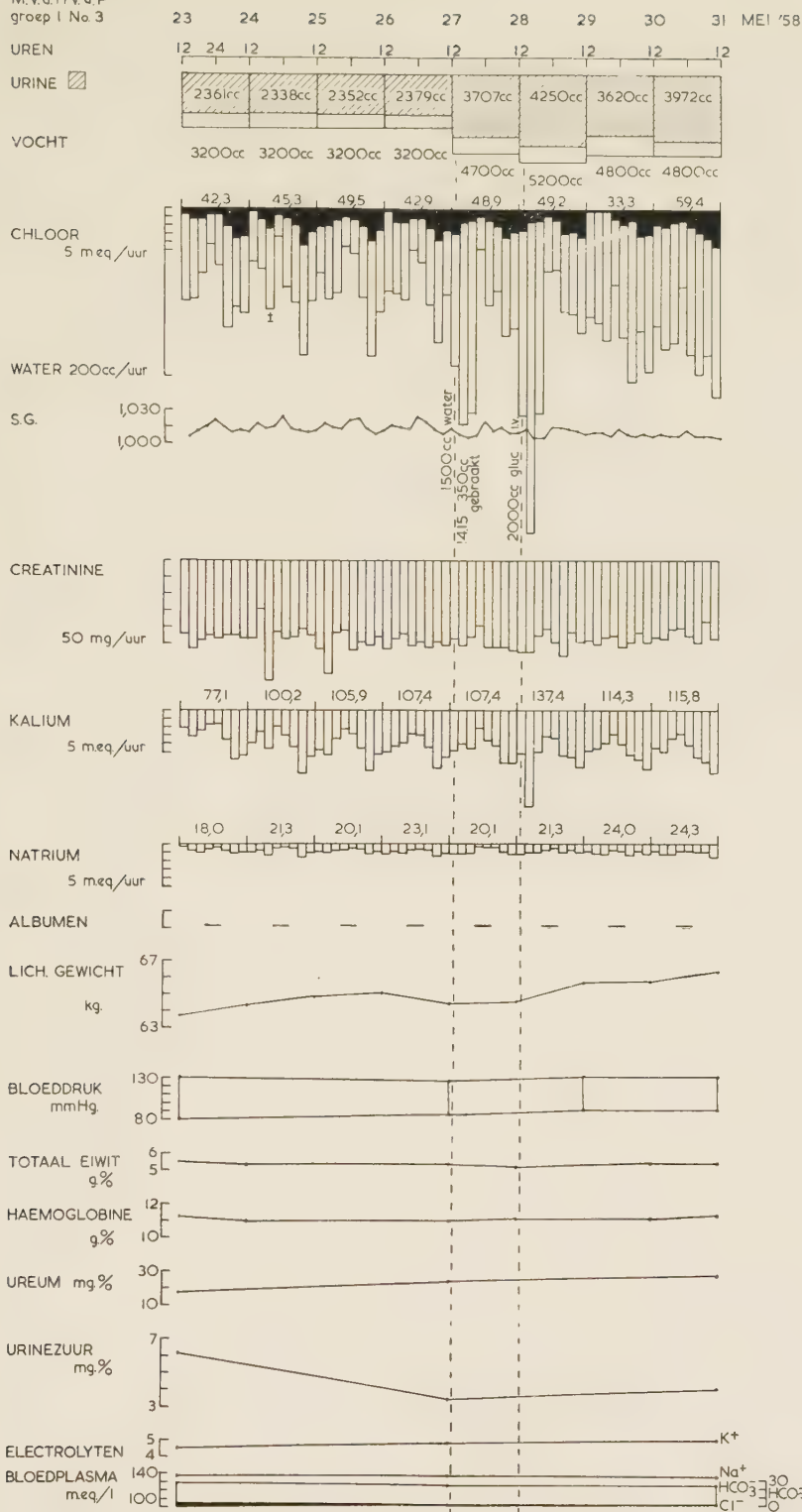
28-5 waterbelasting i.v. 2000 cc.

29-5 300 m + 300 w.

	hydratie:	ruime hydratie:
gewicht	stijgt	stijgt
diurese	xx	neemt toe
hb	xx	xx
c. ven. dr.	—	—
tensie	xx	xx
alb.	—	—
oed.	—	—
tot. eiwit	xx	xx
ureum (bij aan- vang 17)	stijgt	xx
urinezuur (bij aanvang 6,1)	daalt	xx
HCO ₃	daalt	xx
Cl in bloed	xx	xx
Cl in urine	xx	xx
	matig ritme	matig ritme
Na in bloed	xx	xx
Na in urine	xx	tendens tot afnemen,
	ritme aanwezig	ritme aanwezig
K in bloed	xx	xx
K in urine	neemt toe, ritme aanwezig, neemt toe bij waterbel. i.v.	tendens tot toenemen, ritme aanwezig
waterritme	redelijk	minder duidelijk
waterbel. pr.	3 kol.	.
waterbel. i.v.	1750 van de 2000 cc in 3 kol.	.
creatinine in urine	vrij gelijkmatig	gelijkmatig

Partus 3-7: ♂ 3490 gram, placenta geen infarcten, niet gewogen.

M.v.d.H.v.d.P
groep I No 3



4. A. t. W. - N. 44 jaar.

3e para. L.M. 17 maart 1956. A.T. 27 december 1956.

Geen nierziekten in de anamnese.

Voorgeschiedenis: levert geen bijzonderheden op.

Opneming 4-12-1956 wegens bekkenvernauwing:

t. 140/100, (wordt op deze leeftijd normaal geacht), alb., geen oedeem.

Krijgt 6-12 300 m + 50 w.

Vanaf 7-12 300 m + 100 w.

10-12 waterbelasting 1600 cc.

hydratie:	
gewicht	stijgt
diurese	neemt toe
hb	xx
tot. eiwit	neemt af
ureum (bij op- neming 30)	—
urinezuur (bij opneming 2,5)	—
waterbel. pr.	3 kol.
creatinine in urine	gelijkmatig

At.W.N.
groep I No. 4
UREN

URINE 

VOCHT

WATER

S.G.

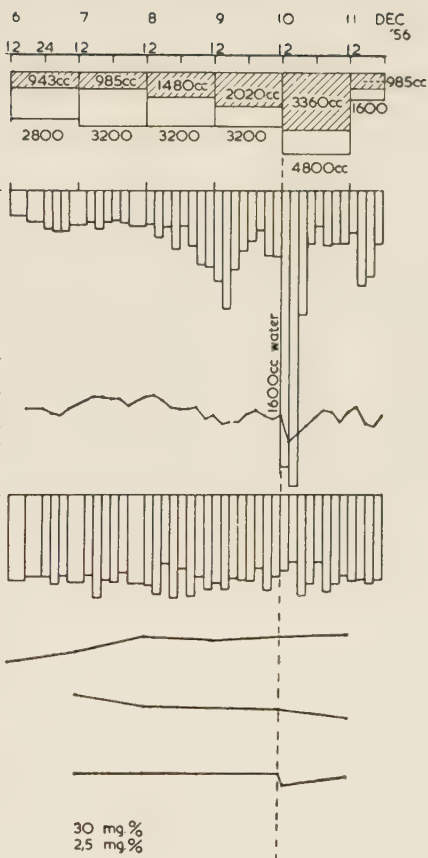
CREATININE

LICH. GEWICHT
kg

TOTAAL EIWIT
g %

HAEMOGLOBINE
g %

UREUM
URINEZUUR



GROEP 2. ZWANGEREN MET HYPERTENSIE. 5 gevallen.

1. N. V. - B. 26 jaar.

2e para. L.M. 8 juli 1956. A.T. eind april 1957? (cyclus 6 weken).

Geen nierziekten in de anamnese.

Voorgeschiedenis: in 1953 bij 1e grav. pre-eclampsie, waarbij op $7\frac{1}{2}$ mnd. spontane partus premat. ♀ < 3 pond, overleed na 10 dg. In die grav. bedroeg tensie 140/100, op 26 wk. eenmaal 130/90.

Opneming 27-4-1957: geen subj. klachten, t. 140/100, alb. spoor, gering oedeem.

Krijgt vanaf 27-4 300 m + 100 w.

1-5 waterbelasting 1500 cc.

2-5 NH_4NO_3 .

	hydratie:	NH_4NO_3 :
gewicht	xx	daalt duidelijk
diurese	xx	neemt toe
hb	tendens tot stijgen	stijgt
c. ven. dr.	—	—
tensie	xx	xx
alb.	—	—
oed.	neemt af	—
tot. eiwit	xx	xx
ureum (bij opneming 20)	stijgt	stijgt
urinezuur (bij opneming 8,1)	daalt	xx
HCO_3	xx	tendens tot dalen
Cl in bloed	daalt	daalt
Cl in urine	neemt af, nam toe op 2e dag, ritme aanwezig	neemt toe, daarna daling, comp. retentie, ritme vervlakt sterk
Na in bloed	xx	xx
Na in urine	neemt af, nam toe op 2e dag, ritme aanwezig	neemt toe, daarna daling, comp. retentie, ritme vervlakt sterk
K in bloed	xx	xx
K in urine	tendens tot toenemen, nam toe op 2e dag, duidelijk ritme, iets faseverschuiving	neemt toe, daarna constant, iets comp. retentie, ritme vervlakt
waterritme	aanwezig	vervlakt
waterbel. pr.	3 kol.	—
waterbel. i.v.	-	—
creatinine in urine	gelijkmatig	gelijkmatig

Partus 14-5: ♂ 3540 gram, placenta met enkele kleine infarcten, woog 740 gram, placentacoëff. 0,20.

16-7-1957: t. 160/105

N.V.B.
groep 2 No.1

UREN

URINE ☒

VOCHT

CHLOOR

WATER

S.G.

CREATININE

KALIUM

NATRIUM

ALBUMEN

LICH GEWICHT
kg

BLOEDDRUK
mm Hg.

TOTAAL EIWIT
g%

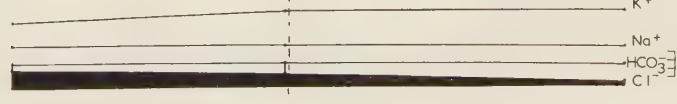
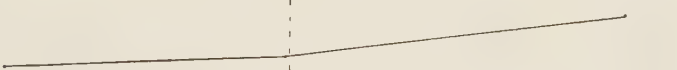
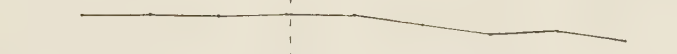
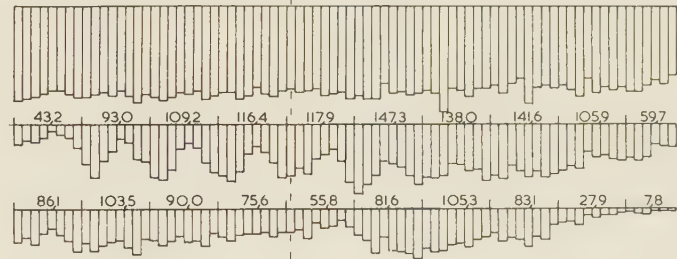
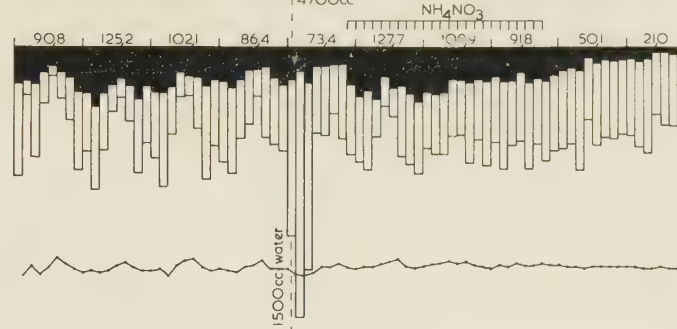
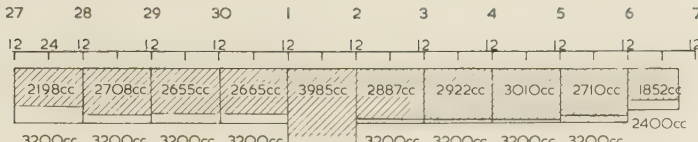
HAEMOGLOBINE
g%

UREUM

URINEZUUR
mg%

ELECTROLYTEN

BLOEDPLASMA
meq./l.



APRIL - MEI
'57

2. C. S. - W. 37 jaar.

2e para. L.M. 5 juni 1956. A.T. half maart 1957.

Geen nierziekten in de anamnese.

Voorgeschiedenis: in 1953 le kind à terme geboren, ♂ 3000 gram, niet bekend of toen de tensie al verhoogd was.

Opneming 18-2-1957 wegens hypertensie: heeft geen subj. klachten, t. 150/100, alb., geen oedeem. Krijgt alleen bedrust en zoutloos dieet.

Krijgt vanaf 9-3 300 m + 100 w.

12-3 waterbelasting 900 cc.

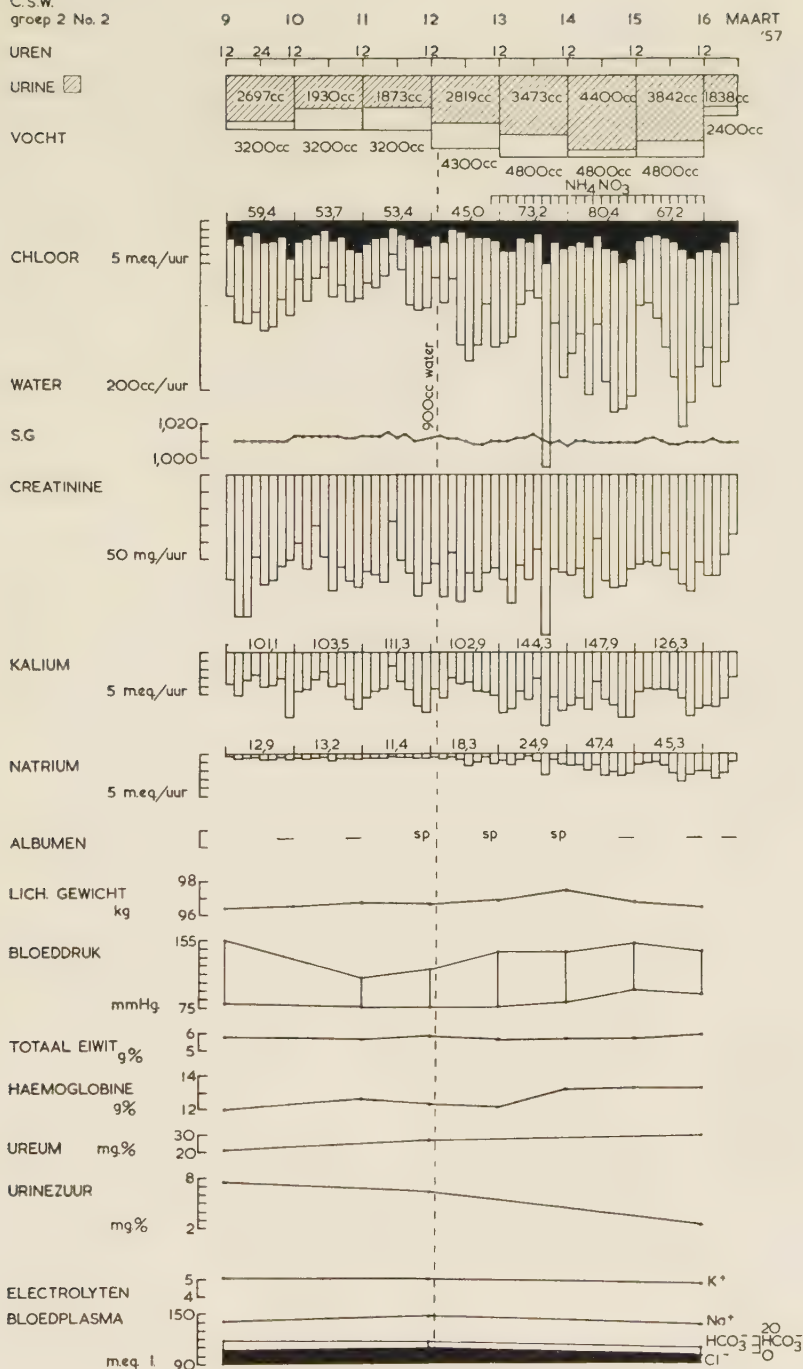
13-3 300 m + 300 w en NH_4NO_3 .

	hydratie:	ruime hydratie + NH_4NO_3 :
gewicht	xx	xx
diurese	xx	neemt toe
hb	xx	stijgt
c. ven. dr.	—	—
tensie	xx	xx
alb.	—	—
oed.	—	—
tot. eiwit	xx	xx
ureum (bij aanvang 21)	stijgt	xx
urinezuur (bij aanvang 7,4)	daalt	daalt
HCO_3	xx	daalt
Cl in bloed	xx	daalt
Cl in urine	xx, duidelijk ritme	neemt toe, ritme blijft
Na in bloed	stijgt (?)	daalt
Na in urine	xx, zeer gering, ritme niet te zien	neemt toe, ritme slecht te zien
K in bloed	xx	xx
K in urine	xx, ritme aanwezig	neemt toe, ritme vervlakt
waterritme	niet duidelijk	niet duidelijk
waterbel. pr.	5-6 kol., neemt iets Cl, Na en K mee	—
waterbel. i.v.	-	—
creatinine in urine	kon meer gelijkmatig	kon meer gelijkmatig

Partus 18-3: ♀ 3780 gram, placenta met enige kleine infarcten, woog 630 gram, placentacoëff. 0,16.

17-5-1957: t. 150/100.

C.S.W.
groep 2 No. 2



3. A. v. M. - R. 24 jaar.

1e para. L.M. 24 mei 1956. A.T. begin maart 1957.

Geen nierziekten in de anamnese.

Opneming 2-3-1957 wegens hypertensie: heeft geen subj. klachten, t.170/120, alb., geen oedeem. Krijgt alleen bedrust en zoutloos dieet.

Krijgt vanaf 9-3 300 m + 100 w.

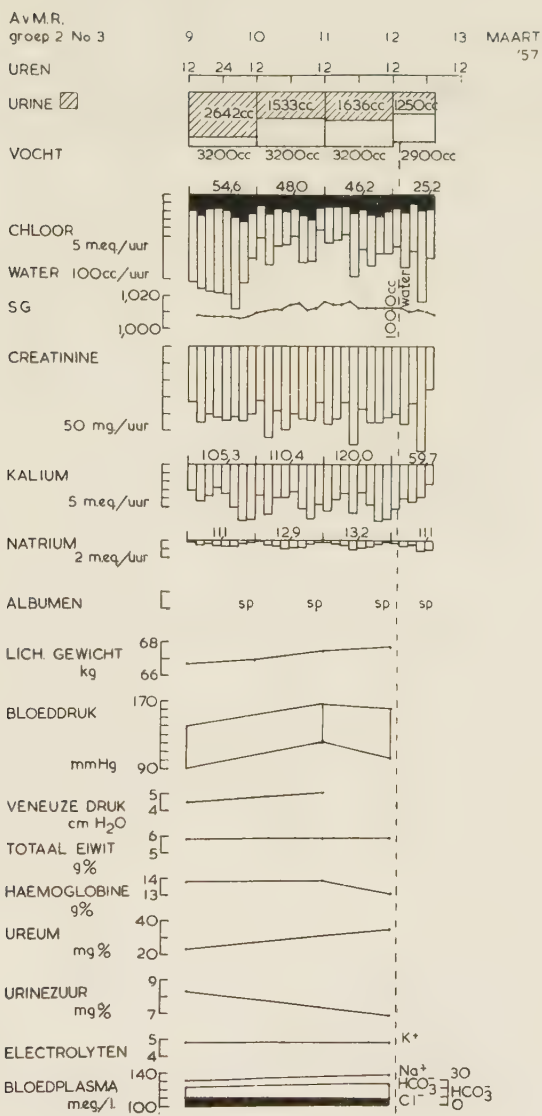
12-3 waterbelasting 1000 cc.

13-3 om 2 uur begint de baring met breken van de vliezen, waarbij meconium afloopt.

hydratie:

gewicht	stijgt
diurese	xx
hb	xx? tendens tot dalen?
c. ven. dr.	—
tensie	stijgt
alb.	—
oed.	—
tot. eiwit	xx
ureum (bij aan- vang 23)	stijgt
urinezuur (bij aanvang 8,3)	daalt
HCO ₃	xx
Cl in bloed	tendens tot dalen
Cl in urine	xx, tendens tot afnemen, vrij- wel geen ritme
Na in bloed	stijgt (reeds lage begin- waarde)
Na in urine	zeer gering, neemt iets toe voor de baring? faseverschuiving of „omgekeerd ritme”
K in bloed	xx
K in urine	neemt toe, wel iets ritme
waterritme	vrijwel afwezig
waterbel. pr.	> 4 kol.
waterbel. i.v.	—
creatinine in urine	kon meer gelijkmatig

Partus 13-3: ♀ 3530 gram, placenta met verschillende kleine infarcten, woog 400 gram, placentacoëff. 0,11.



4. Y. Q.- B. 27 jaar.

2e para. L.M. 4 juli 1957. A.T. half april 1958.

Voorgeschiedenis: in 1953 een cystenier verwijderd. 1e grav: aan het einde hypertensie, ♀ 3410 gram à terme geboren.

Opneming 11-3-1958 omdat het kind te weinig groeit en de vrouw veel minder leven voelt dan te voren: t. 115/80, alb.-, geen oedeem.

Tijdens de opneming loopt de tensie duidelijk op. Mede in verband met het feit, dat de vrouw slechts 1 nier heeft, wellicht met cysten, wordt zij in deze groep geclassificeerd.

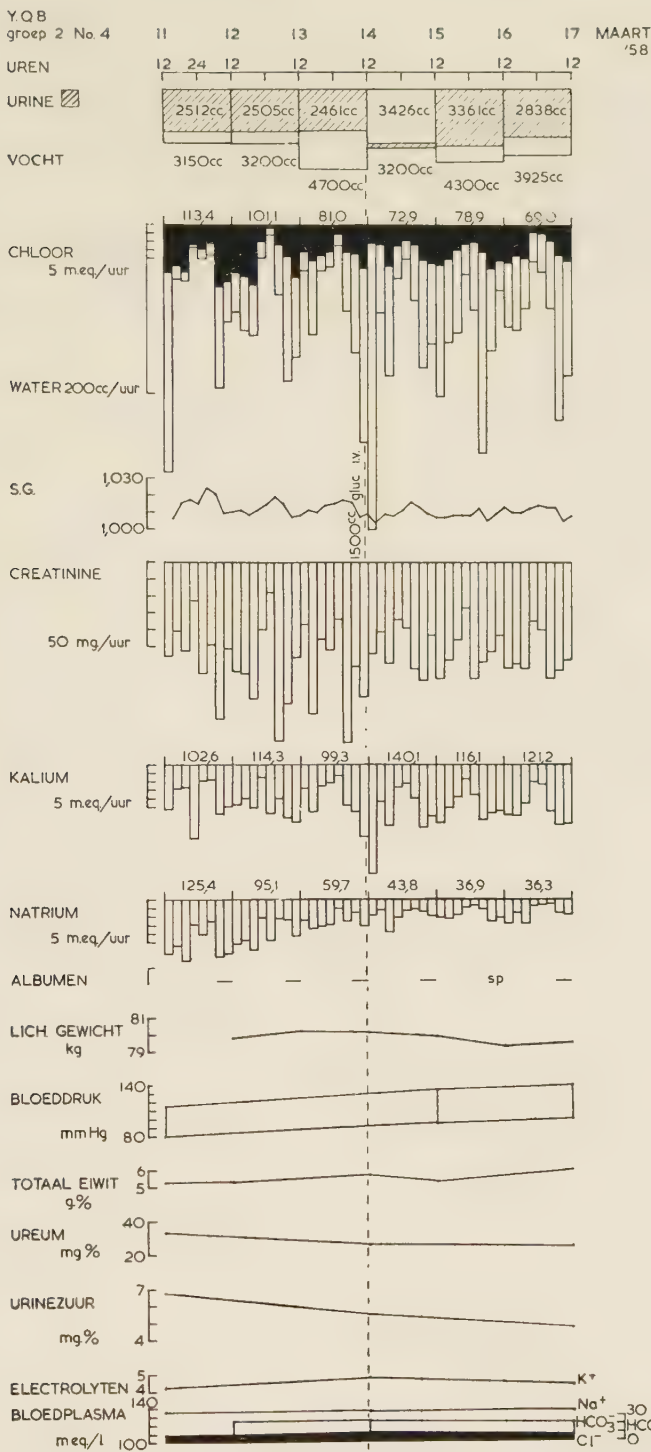
Krijgt vanaf 11-3 300 m + 100 w.

14-3 waterbelasting i.v. 1500 cc.

15-3 300 m + 250 w. Zij kon dit echter niet volhouden.

	hydratie:	ruime hydratatie:
gewicht	xx	tendens tot dalen
diurese	xx	neemt wat toe
hb	—	—
c.ven. dr.	—	—
tensie	stijgt	stijgt
alb.	—	—
oed.	—	—
tot. eiwit	xx	xx
ureum (bij opneming 33)	daalt	xx
urinezuur (bij opneming 6,8)	daalt	daalt
HCO ₃	xx	daalt
Cl in bloed	xx	xx
Cl in urine	neemt af, duidelijk ritme	neemt af, duidelijk ritme
Na in bloed	xx	xx
Na in urine	neemt af, ritme aanwezig	neemt af, ritme aanwezig
K in bloed	xx	xx
K in urine	xx	xx
waterritme	aanwezig	aanwezig
waterbel. pr.	—	—
waterbel. i.v.	1200 van de 1500 cc in 2 kol., neemt K mee	—
creatinine in urine	ongelijkmatig, heeft steeds minimum van 0-3 uur	—

Partus 9-4: ♂ 2950 gram, placenta klein, geen infarcten, woog 350 gram, placentacoëff. 0,12.



5. C. K. - V. 37 jaar.

1e para. L.M. 24 april 1957. A.T. begin februari 1958.

Geen nierziekten in de anamnese.

Patiënte meent al jaren hypertensie te hebben.

Reeds in het begin van deze graviditeit t. 170/120; is niet lager geworden.

Opneming 25-1-1958: heeft geen subj. klachten, t. 185/130, alb., geen oedeem.

Krijgt vanaf 25-1 300 m + 100 w.

28-1 waterbelasting 1500 cc, maar braakt ongeveer 600 cc uit.

29-1 300 m + 300 w.

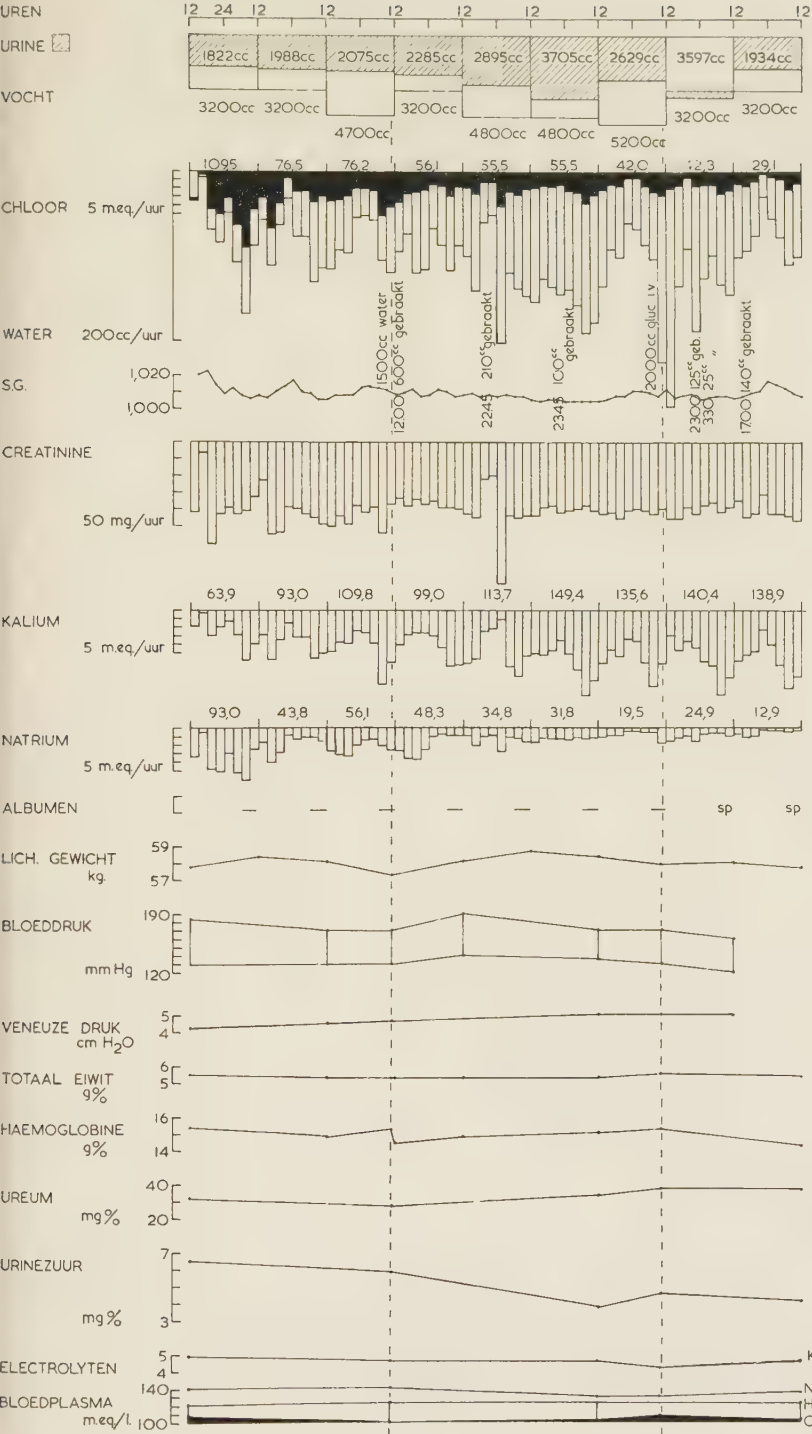
31-1 kan zoveel water drinken niet volhouden, nu weer 300 m + 100 w.

1-2 waterbelasting i.v. 2000 cc.

	hydratie:	ruime hydratie:
gewicht	xx	xx
diurese	xx	xx
hb	xx	xx
c.ven. dr.	xx	xx
tensie	xx	xx
alb.	—	—
oed.	—	—
tot. eiwit	xx	xx
ureum (bij opneming 32)	tendens tot dalen?	xx
urinezuur (bij opneming 6,5)	daalt	xx
HCO ₃	tendens tot stijgen	xx
Cl in bloed	daalt	xx
Cl in urine	neemt af, ritme aanwezig	neemt af, ritme aanwezig
Na in bloed	xx	daalt
Na in urine	neemt af, ritme aanwezig	neemt af, ritme aanwezig
K in bloed	xx	xx
K in urine	neemt toe, ritme aanwezig	neemt toe, ritme aanwezig
waterritme	aanwezig	aanwezig
waterbel. pr.	> 8 kol., neemt iets Na mee	—
waterbel. i.v.	1000 van de 2000 cc in 2 kol., neemt iets Na mee	—
creatinine in urine	vrij gelijkmatig	vrij gelijkmatig

Baring ingeleid: 3-2: ♂ 3120 gram, placenta met diverse infarcten, woog 430 gram, placentacoëff. 0,14.

2-4: t. 170/120.



GROEP 3. ZWANGEREN MET TOXEMIE. 11 gevallen.

1. A. de W. - F. 25 jaar.

2e para. L.M. 6 juli 1956. A.T. half april 1957.

Voorgeschiedenis: in de vorige grav. „aan de nieren gehad”, partus 5 wk. te vroeg, ♂ 5 pond.

Opneming 14-3-1957 wegens hypertensie en albuminurie: heeft geen subj. klachten, t. 140/100, Esb. 5,6⁰/₀₀, geen oedeem. Krijgt bedrust, zoutloos dieet, ongeveer 2300 cc vocht per dag.

20-3 t. 150/90, Esb. 1,8⁰/₀₀, geen oedeem, diurese 1300-1500 cc per dag.

Krijgt vanaf 21-3 300 m + 100 w.

27-3 waterbelasting 1500 cc.

28-3 NH₄NO₃. Baring begint spontaan.

	hydratie:
gewicht	xx
diurese	xx
hb	xx
c.ven. dr.	xx
tensie	xx
alb.	tendens tot toenemen
oed.	---
tot. eiwit	xx
ureum (bij aan- vang 22)	stijgt
urinezuur (bij aanvang 6,1)	daalt
HCO ₃	daalt
Cl in bloed	xx
Cl in urine	neemt af, nam 2e dag toe, voor de baring iets hoger, duidelijk ritme
Na in bloed	tendens tot dalen
Na in urine	neemt af, nam 2e dag toe, voor de baring iets hoger, matig ritme te zien
K in bloed	tendens tot stijgen
K in urine	neemt toe, nam 2e dag toe, blijft daarna constant, duidelijk ritme
waterritme	aanwezig
waterbel. pr.	3-4 kol.
waterbel. i.v.	—
creatinine in urine	gelijkmatig

Partus 28-3: ♀ 2730 gram, is aanvankelijk blauw zonder aanwijsbare oorzaak, placenta vrijwel geen infarcten, woog 310 gram, placentacoëff. 0,11.

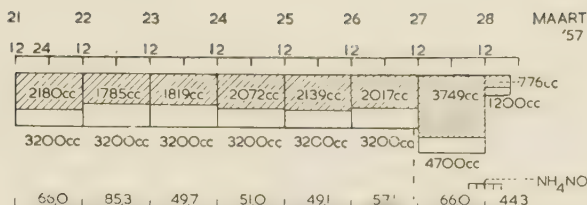
25-6-1957: t. 125/90, alb: spoortje.

A d. W.F.
groep 3 No. I

UREN

URINE 

VOCHT



CHLOOR

5 meq./uur

WATER

200 cc./uur

S.G.

1,030
1,000

CREATININE

50 mg./uur

KALIUM

5 meq./uur

NATRIUM

5 meq./uur

ALBUMEN

g/100

LICH. GEWICHT

kg.

BLOEDDRUK

mm.Hg.

VEENEZE DRUK

cm. H₂O

TOTAAL EIWIT

g%

HAEMOGLOBINE

g%

UREUM

mg%

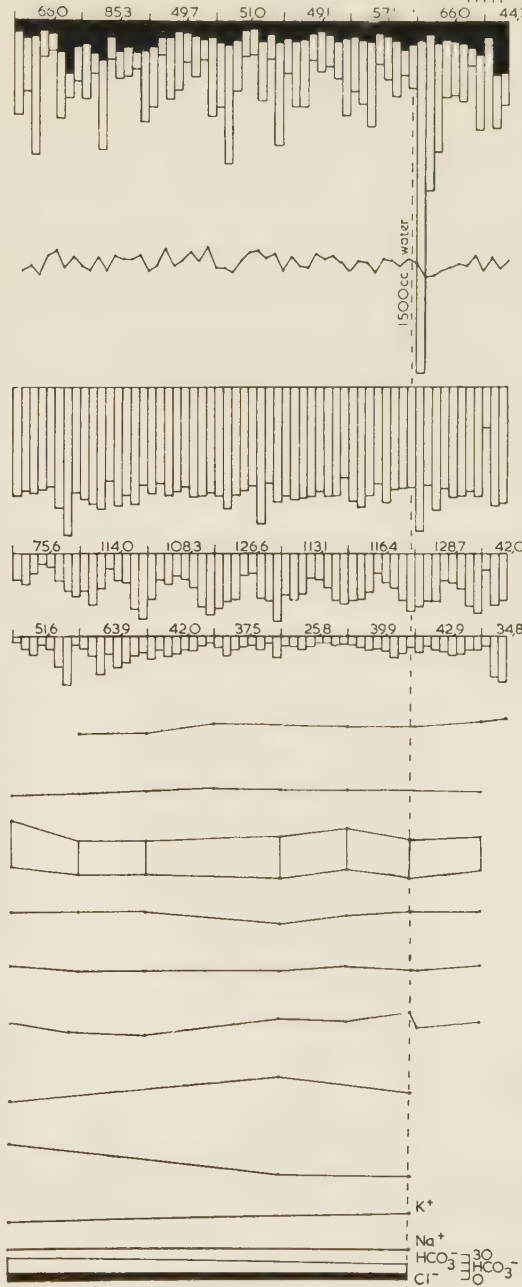
URINEZUUR

mg%

ELECTROLYTEN

BLOEDPLASMA

m.eq./l.



2. J. S. - S. 25 jaar.

1e para. L.M. 11 november 1956. A.T. 21 augustus 1957.

Geen nierziekten in de anamnese.

Opneming 13-6 wegens ernstige toxemie. Subj. klachten: dorst, duizelig, sterretjes zien, misselijk, geen hoofdpijn of visusklachten. T. 190/120, Esb. 3⁰/₀₀, geen oedeem.

Krijgt bedrust, zoutloos dieet, ruim vochtgebruik.

Deze maatregelen geven klinische verbetering. De albuminurie neemt af, de de syst. tensie daalt, de diastol. tensie stijgt echter.

Krijgt vanaf 22-6 300 m + 100 w.

24-6 Patiënte heeft geen enkele klacht. 's Middags worden zeer duidelijk normale kinderlijke harttonen gehoord.

25-6 Patiënte vertelt dat ze sedert 24-6 's avonds geen leven meer voelt.

Inderdaad zijn op de morgen van 25-6 geen kinderlijke harttonen meer te horen. Wij nemen daarom aan, dat het kind op 24-6 omstreeks 24 uur gestorven is. Natuurlijk kan dit enkele uren eerder of later gebeurd zijn.

Het onderzoek wordt op dezelfde wijze voortgezet.

hydratie:	
gewicht	daalt duidelijk na sterven van het kind
diurese	neemt toe
hb	stijgt
c.ven. dr.	xx
tensie	xx
alb.	neemt toe, neemt af na sterven van het kind
oed.	—
tot. eiwit	xx
ureum (bij aanvang 33)	stijgt
urinezuur (bij aanvang 6,5)	daalt
HCO ₃	—
Cl in bloed	daalt
Cl in urine	neemt sterk toe, is al meer dan verdubbeld voor het kind sterft, ritme nu niet te zien
Na in bloed	verandert niet
Na in urine	neemt toe, al voor het sterven van het kind duidelijke toeneming, ritme nu niet duidelijk
K in bloed	stijgt
K in urine	neemt toe voor het sterven van het kind, ritme aanwezig
waterritme	aanwezig
waterbel. pr.	—
waterbel. i.v.	—
creatinine in urine	vrij gelijkmatig

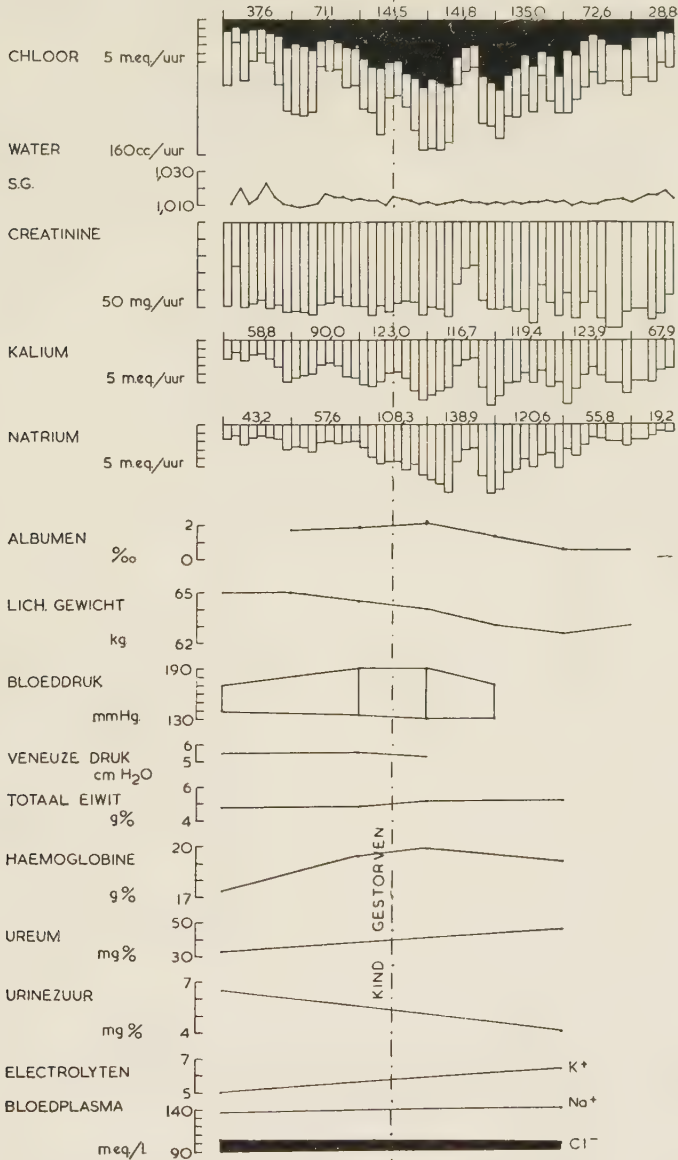
Op 26-9 spontane baring: ♂ 2600 gram, † (met maceratie), placenta vol zeer grote infarcten, er is bijna geen normaal placentaweefsel meer, weegt 500 gram, placentacoëff. 0,19.

Op 8-7 t. 130/90, alb. zwak pos.

J.S.S.
groep 3 No. 2

UREN
URINE

VOCHT



3. M. M. - O. 29 jaar.

2e para. L.M. 10 december 1956. A.T. 20 september 1957.

Geen nierziekten in de anamnese.

Voorgeschiedenis: in de 1e grav. hypertensie gehad, kind werd à terme geboren, ♂ 6½ pond.

Is de 2e zwangerschap begonnen met normale bloeddruk en zonder albuminurie. Sedert enige weken heeft patiënte hypertensie en soms een lichte albuminurie, geen oedemen. Zij gebruikt al weken lang zoutloos dieet onder strenge contrôle.

Opnemning 16-8-1957: heeft geen subj. klachten, t. 160/120, alb. spoor, geen oedeem.

Krijgt van 17-8 tot 26-8 300 m + 100 w. Vanaf 21-8 bovendien NH_4NO_3 . Na 26-8 stijgt de tensie tot 200/140 en neemt de albuminurie toe tot 2,3^{0/00} volgens Esbach.

	hydratie:	NH_4NO_3 :
gewicht	neemt toe	xx
diurese	neemt af	neemt toe
hb	xx	xx
c.ven. dr.	—	—
tensie	stijgt	stijgt
alb.	xx	xx
oed.	—	—
tot. eiwit	xx	xx
ureum (bij aanvang 20)	stijgt	xx
urinezuur (bij aanvang 6,4)	daalt	xx
HCO_3	xx	xx
Cl in bloed	tendens tot stijgen	xx
Cl in urine	neemt sterk af, ritme niet duidelijk	neemt toe, daalt daarna weer, sterke comp. retentie, ritme aanwezig
Na in bloed	xx	xx
Na in urine	zeer gering, neemt af, geen ritme te zien	neemt toe, daalt daarna weer, sterke comp. retentie, geen ritme
K in bloed	daalt	xx
K in urine	neemt toe, ritme aanwezig	neemt toe, daarna weer afnemend, ritme vervlakt
waterritme	niet duidelijk	niet duidelijk
waterbel. pr.	—	—
waterbel. i.v.	—	—
creatinine in urine	gelijkmatig	gelijkmatig

10-9 Patiënte voelt bijna geen leven meer, mede daarom wordt op 11-9 de baring ingeleid.

12-9 Partus: ♂ 2750 gram, ernstige asphyxie, het kind wordt in de isolette verpleegd; maar blijft in leven; placenta sterk met meconium doortrokken; gewicht en aanwezigheid van infarcten helaas niet vermeld.

M.M.O.
groep 3 No. 3

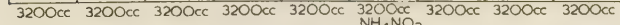
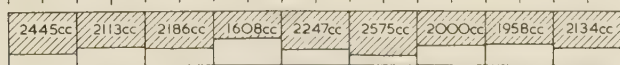
UREN

URINE 

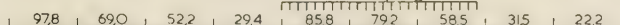
VOCHT

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 AUGUSTUS '57

12 24 12 12 12 12 12 12 12 12 12



NH_4NO_3



CHLOOR 5 meq/uur

WATER 150cc/uur

S.G. 1,030

CREATININE

50 mg/uur

KALIUM

5 meq/uur

NATRIUM

5 meq/uur

ALBUMEN

LICH. GEWICHT kg

BLOEDDRUK mmHg

TOTAAL EIWIT g%

HAEMOGLOBINE g%

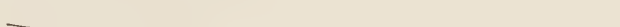
UREUM mg%

URINEZUUR mg%

ELECTROLYTEN

BLOEDPLASMA meq/l.

sp sp sp sp sp sp sp zw+ zw+



4. J. C. - W. 25 jaar.

1e para. L.M. 29 juni 1957. A.T. 7 april 1958.

Geen nierziekten in de anamnese.

Opneming 18-3-1958 wegens toxemie.

Subj. klachten: Zij zou het laatste jaar 30 kg zijn aangekomen. Ze heeft dorst, geen maagklachten, geen hoofdpijn of visusklachten.

Obj: t. 150/110, Esb. 1,8⁰/₀₀, allerhevigste oedemen over het hele lichaam.

Krijgt vanaf 19-3 300 m + 100 w.

22-3 waterbelasting i.v. 2000 cc. 's Middags beginnen de weeën.

	hydratie:
gewicht	xx
diurese	neemt toe
hb	xx
c.ven. dr.	—
tensie	xx
alb.	neemt duidelijk af
oed.	neemt duidelijk af
tot. eiwit	xx
ureum (bij aan- vang 33)	stijgt
urinezuur (bij aanvang 10,9)	stijgt
HCO ₃	xx
Cl in bloed	xx
Cl in urine	neemt toe voor de baring, ritme aanwezig
Na in bloed	daalt
Na in urine	neemt toe voor de baring, ritme aanwezig
K in bloed	tendens tot stijgen
K in urine	neemt toe voor de baring, ritme aanwezig
waterritme	aanwezig
waterbel. pr.	—
waterbel. i.v.	ongeveer 600 van de 2000 cc in 2 kol.
creatinine in urine	ongelijkmatig

Partus 23-3 om 6 uur: ♂ 3340 gram, placenta met één klein infarct aan de rand, weegt 440 gram, placentacoëff: 0,13.

J.C.W.
groep 3 No 4

19 20 21 22 MAART
'58

UREN

12 24 12 12 12

URINE 

2323cc 2450cc 333 cc 1051cc
800cc

VOCHT

3200cc 3200cc 5200cc

CHLOOR 5 meq/uur

165.6 156.3 196.8

WATER 200cc/uur

S.G.

1.020
1.000

CREATININE

50 mg/uur

KALIUM

5 meq/uur

NATRIUM

5 meq/uur

ALBUMEN

%

LICH. GEWICHT
kg.

BLOEDDRUK
mm.Hg.

TOTAAL EIWIT
g%

HAEMOGLOBINE
g%

UREUM

mg %

URINEZUUR

mg %

ELECTROLYTEN

BLOEDPLASMA

m.eq./l.

84.9 93.0 119.1

129.3 126.0 155.7

2
0

90
89

160
110

6
5

15
14

50
30

14
11

6
4

Na⁺ 30
HCO₃⁻ 30
Cl⁻ 10
HCO₃⁻

5. A. v. M. - P. 23 jaar.

1e para. L.M. 24 juni 1957. A.T. begin april 1958.

Geen nierziekten in de anamnese.

Had in het begin van de graviditeit geen hypertensie en geen albuminurie.

De toxemie is de laatste weken ontstaan.

Opneming 14-3-1958. Subj. klachten: hoofdpijn en slecht zien.

Obj: t. 170/120, Esb. 0,5⁰/₀₀, geen oedeem.

Krijgt vanaf 15-3 300 m + 100 w.

18-3 waterbelasting i.v. 2000 cc.

19-3 waterbelasting 1500 cc.

20-3 300 m. + 300 w.

22-3 's middags: kan het dieet niet meer volhouden.

	hydratie:	ruime hydratatie:
gewicht	xx	xx
diurese	xx	neemt toe
hb	—	—
c.ven. dr.	xx	xx
tensie	daalt iets	daalt iets
alb.	neemt af	—
oed.	—	—
tot. eiwit	xx	xx
ureum (bij aan- vang 42)	xx	stijgt
urinezuur (bij aanvang 13,2)	tendens tot dalen	xx
HCO ₃	daalt	xx
Cl in bloed	daalt	xx
Cl in urine	xx, ritme aanwezig	neemt iets toe, ritme min- der duidelijk
Na in bloed	xx	daalt
Na in urine	neemt af, ritme onduidelijk	neemt af, ritme met fase- verschuiving (omgekeerd ritme)
K in bloed	stijgt	xx
K in urine	neemt iets toe, ritme kon duidelijker	neemt toe, ritme kon duidelijker
waterritme	vrijwel afwezig	vrijwel afwezig
waterbel. pr.	8 kol., neemt iets Cl en K mee?	—
waterbel. i.v.	ongeveer 850 van de 2000 cc in 2 kol., neemt iets Cl, Na en K mee	
creatinine in urine	vrij gelijkmatig	vrij gelijkmatig

24-3 Partus, na spontaan begin van de weeën: ♂ 2910 gram, placenta geen in-
farcten, woog 450 gram, placentacoëff.: 0,15.

9-4 t. 135/80, alb.-.

A.v.M.P.
groep 3 No. 5

UREN

15 16 17 18 19 20 21 22 MAART '58

URINE 

VOCHT

CHLOOR

5 meq/uur

WATER 200cc/uur

S.G.

CREATININE

50 mg/uur

KALIUM

5 meq/uur

NATRIUM

5 meq/uur

ALBUMEN

%

LICH. GEWICHT

kg

BLOEDDRUK

mmHg

VEENEZE DRUK

cm H₂O

TOTAAL EIWIT

g%

UREUM

mg%

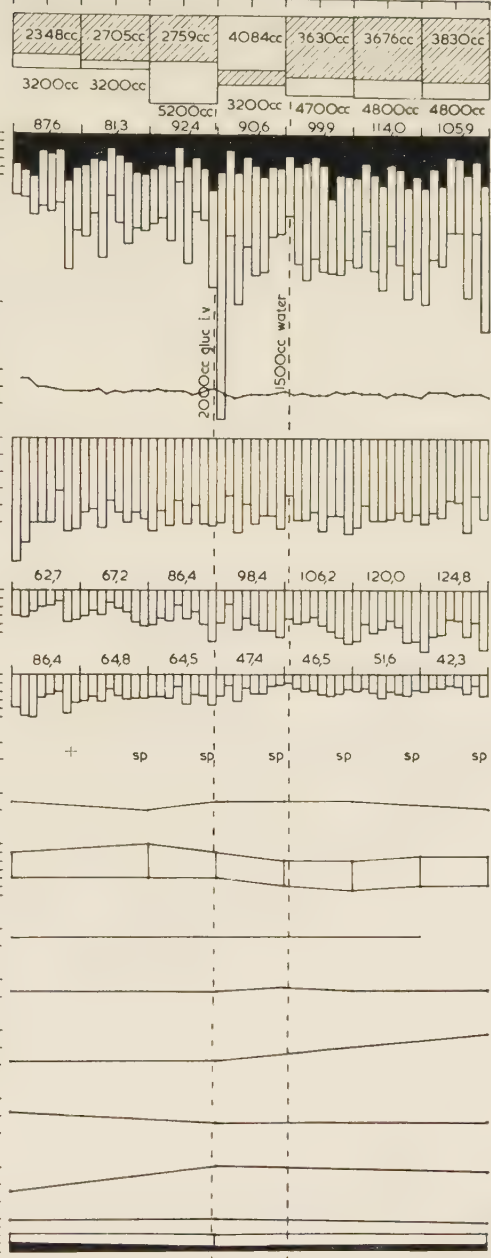
URINEZUUR

mg%

ELECTROLYTEN

BLOEDPLASMA

meq/l



6. A. K. - T. 23 jaar.

1e para. L.M. 7 februari 1957. A.T. 17 november 1957.

Geen nierziekten in de anamnese.

Zwangerschap verliep aanvankelijk normaal. De laatste weken tensie opgelopen van 130/90 naar 160/110, Esb. 0,2%/₀₀, er zijn flinke oedemen ontstaan.

Opneming 30-10-1957: Geen subj. klachten, t. 160/110, Esb. 0,1%/₀₀, duidelijke oedemen.

30-10 300 m + 100 w.

4-11 waterbelasting 1500 cc.

5-11 300 m + 300 w

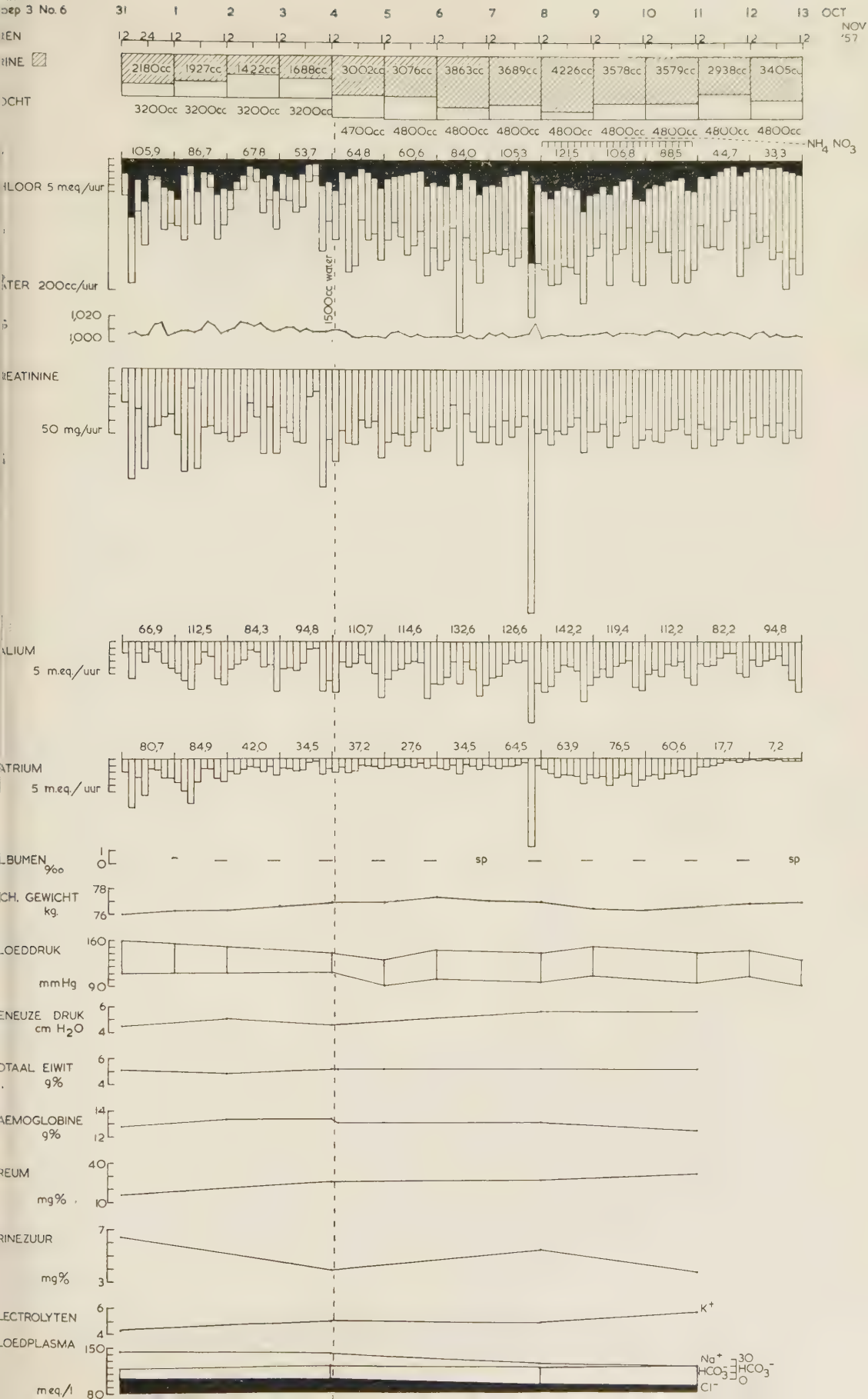
8-11 bovendien NH_4NO_3 .

	hydratie:	ruime hydratie:	ruime hydratie + NH_4NO_3 :
gewicht	stijgt	xx	daalt
diurese	neemt af	neemt toe	neemt even toe, daalt weer iets
hb	xx	xx	xx
c.ven. dr.	xx	stijgt	xx
tensie	xx	daalt	xx
alb.	neemt af	—	—
oed.	neemt af	—	—
tot. eiwit	xx	xx	xx
ureum (bij aan- vang 16)	stijgt	xx	stijgt
urinezuur (bij aanvang 6,4)	daalt	tendens tot stijgen	daalt
HCO_3	stijgt	xx	xx
Cl in bloed	tendens tot dalen	daalt sterk	xx
Cl in urine	neemt af, duidelijk ritme	neemt iets toe, vooral 's nachts, ritme aanwezig	neemt toe, comp. retentie, ritme vervlakt
Na in bloed	daalt	daalt	daalt
Na in urine	neemt af, ritme nauwelijks te zien	neemt af, ritme vrijwel niet te zien	neemt sterk toe, sterke comp. retentie
K in bloed	xx	xx	stijgt
K in urine	verandert niet, nam 2e dag toe, ritme aanwezig	neemt toe, vooral 's nachts, ritme aanwezig	xx, ritme aanwezig
waterritme	niet duidelijk	—	—
waterbel. pr.	> 8 kol., neemt iets Cl, Na en K mee	—	—
waterbel. i.v.	—	—	—
creatinine in urine	zeer ongelijk	ongelijk	vrij gelijkmatig

Partus 25-11: ♀ 3850 gram, placenta praktisch zonder infarcten, weegt 460 gram, placentacoëff.: 0,12.

De uitscheidingstoppen op 8-11 zijn niet te verklaren.

Is hier dunne ontlasting bij de urine gekomen?



7. C. Z. - A. 40 jaar.

4e para. L.M. 15 maart 1957. A.T. 25 december 1957.

Geen nierziekten in de anamnese.

Voorgeschiedenis: De 1e en 2e zwangerschap verliepen normaal, er werden kinderen geboren van resp. 7 en 6½ pond. De 3e zwangerschap eindigde met een partus immaturus op 6½ maand, waarbij het kind ernstige congenitale afwijkingen toonde. De tensie bedroeg toen 110/80 (1953).

In deze zwangerschap tot op enkele weken geleden bloeddruk niet boven 130/90, geen albuminurie, geen oedemen.

Opneming 4-11 wegens toxemie. Weinig subj. klachten, t. 170/110, alb. spoor, erge oedemen.

Patiënte is in enkele weken tijds 5 kg in gewicht aangekomen.

Krijgt vanaf 4-11 300 m + 100 w.

8-11 waterbelasting 1500 cc.

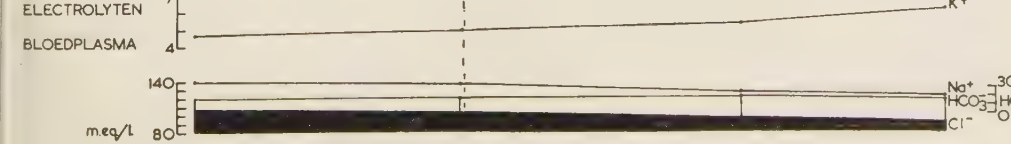
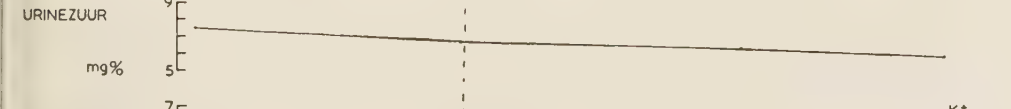
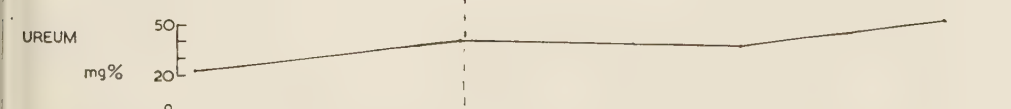
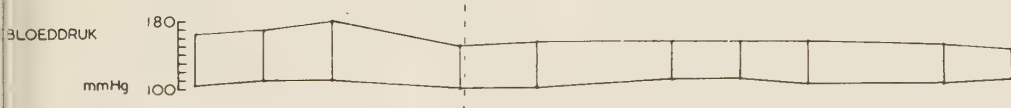
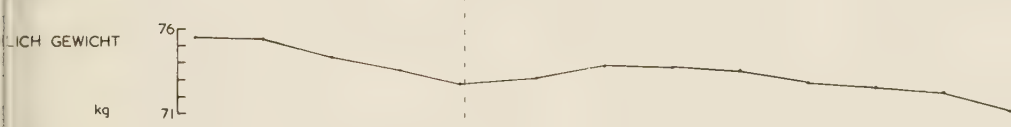
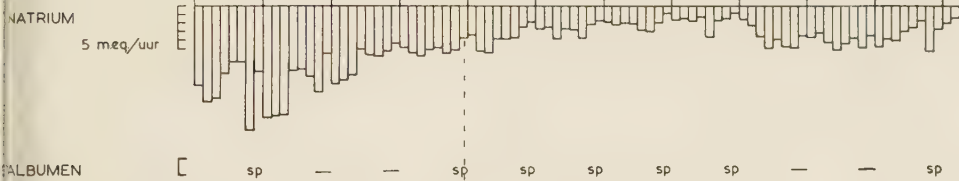
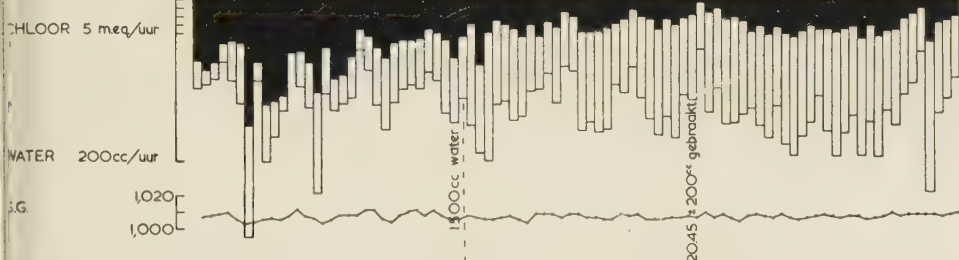
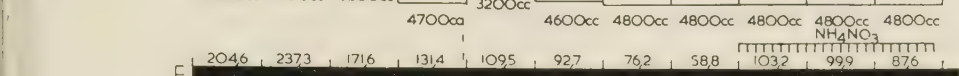
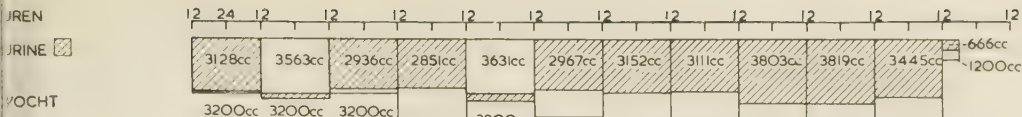
9-11 300 m + 300 w. 12-11 bovendien NH_4NO_3 .

	hydratie:	ruime hydratie:	ruime hydratie + NH_4NO_3 :
gewicht	neemt af	xx	neemt af
diurese	neemt iets toe	xx	neemt toe
hb	stijgt	xx	tendens tot stijgen
tensie	xx	xx	xx
c. ven. dr.	—	—	—
alb.	—	—	—
oed.	neemt sterk af	neemt af	verdwijnt geheel
tot. eiwit	xx	xx	xx
ureum (bij aan- vang 23)	stijgt	xx	stijgt
urinezuur (bij aanvang 7,5)	daalt	tendens tot dalen	tendens tot dalen
HCO_3	xx	xx	daalt
Cl in bloed	daalt	daalt	daalt
Cl in urine	neemt af, stijgt even iets op 2e dag, ritme aanwezig	neemt af, ritme aanwezig	neemt toe, daalt daarna weer, ritme vervakt
Na in bloed	daalt	daalt	daalt
Na in urine	neemt af, stijgt iets op 2e dag, „omgekeerd” ritme	neemt af, „om- gekeerd” ritme	neemt toe, „omge- keerd” ritme
K in bloed	xx	tendens tot stijgen	stijgt
K in urine	neemt toe, ritme aanwezig	xx, ritme aan- wezig	neemt toe, daalt daarna, ritme ver- afwezig vakt
waterritme	aanwezig	aanwezig	—
waterbel. pr.	> 8 kol.	—	—
waterbel. i.v.	—	—	—
creatinine in urine	gelijkmatig	gelijkmatig	gelijkmatig

Op 15-11 's avonds moet het ritmedieet gestaakt worden, omdat patiënte begint te braken. Daarvoor is reeds het Na-gehalte en het Cl-gehalte van het bloed extreem laag geworden, resp. 121 en 90 m e q/l.

Wanneer hierna overgegaan wordt op een algemeen dieet zonder zoutbeperking, blijft patiënte braken. Eerst na zouttoediening intraveneus houdt het braken op en herstelt patiënte, waarbij het Na- en het Cl-gehalte van het bloed weer stijgen.

Partus 20-11: nu patiënte weer in goede conditie is, wordt besloten p.a p. op te wekken. Het kind wordt in uitstekende toestand geboren, ♂ 2680 gram, placenta toont enige flinke infarcten, weegt 420 gram, placentacoëff.: 0,15.



8. C. G. -L. 40 jaar.

1e para. L.M. 8 april 1957. A.T. eind januari 1958? (cyclus 3-6 weken).

Geen nierziekten in de anamnese.

De zwangerschap verliep normaal tot aan de 28e week, de tensie bedroeg toen 115/75, geen albuminurie en geen oedeem.

Opneming 21-12 wegens toxemie. Patiënte klaagt over hoofdpijn, t. 140/100, alb. spoor, erge oedemen.

Krijgt vanaf 21-12 300 m + 100 w.

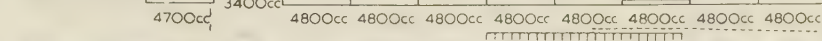
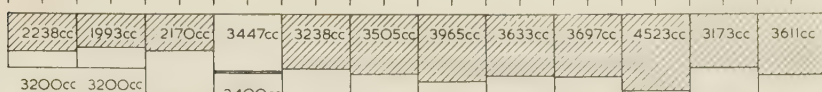
24-12 waterbelasting 1500 cc.

25-12 300 m + 300 w. 28-12 bovendien NH_4NO_3 .

	hydratie:	ruime hydratie:	ruime hydratie + NH_4NO_3 :
gewicht	stijgt	stijgt	xx
diurese	xx	neemt toe	neemt toe
hb	tendens tot dalen	xx	xx
c. ven. dr.	xx	xx	xx
tensie	tendens tot dalen	xx	xx
alb.	—	—	—
oed.	verdwijnt geheel	—	—
tot. eiwit	xx	xx	xx
ureum (bij aan- vang 16)	stijgt	stijgt	xx
urinezuur (bij aanvang 7,5)	daalt	daalt	xx
HCO_3	stijgt	daalt	xx
Cl in bloed	xx	daalt	stijgt
Cl in urine	neemt af, nam iets toe op 2e dag, ritme aanwezig	neemt af, ritme aanwezig	neemt toe, geringe comp. retentie, ritme aanwezig
Na in bloed	xx	daalt	daalt
Na in urine	neemt af, nam iets toe op 2e dag, „omgekeerd” ritme	neemt af, „om- gekeerd” ritme	neemt toe, sterke comp. retentie, „omgekeerd” ritme
K in bloed	tendens tot stij- gen	tendens tot dalen	xx
K in urine	neemt toe, ritme aanwezig	xx, ritme aanwezig	neemt toe, geringe comp. retentie, ritme vervlakt
waterritme	aanwezig	aanwezig	vervlakt
waterbel. pr.	8 kol.	—	—
waterbel. i.v.	—	—	—
creatinine in urine	gelijkmatig	gelijkmatig	gelijkmatig

Partus 24-1: ♂ 2820 gram, placenta met enkele kleine infarcten, weegt 360 gram, placentacoëff.: 0,13.

21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 DECEMBER '57
12 24 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 JANUARI '58



FLOOR
5 meq/uur

WATER
200cc/uur

g.
1,020
1,000

CREATININE
50 mg/uur

ALUM
5 meq/uur

TRIUM
5 meq/uur

BUMEN
sp

CH GEWICHT
kg
79
76

LOEDDRUK
mmHg
140
80

ENEUEZ DUK
cm H₂O
8
7

TOTAAL EIWIT
g %
6
4

AEMOGLOBINE
g %
15
13

REUM
mg %
40
10

RINEZUUR
mg %
8
4

ELECTROLYTEN
K⁺

LOEDPLASMA
m.eq l.
140
90

Na⁺ 30
HCO₃⁻
Cl⁻ HCO₃⁻

9. H. S. -V. 28 jaar.

1e para. L.M. 18 november 1956. A.T. 28 augustus 1957.

Geen nierziekten in de anamnese.

Begon de zwangerschap met tensie 120/80, geen albuminurie en geen oedeem.

Opneming 1-8-1957 wegens toxemie. Geen subj. klachten, t. 165/115, Esb. 0,75⁰/₀₀, duidelijk oedeem. Krijgt alleen bedrust en zoutloos dieet.

Krijgt vanaf 8-8 300 m + 50 w.

12-8 waterbelasting 1500 cc.

13-8 NH_4NO_3 .

	hydratie:	NH_4NO_3 :
gewicht	xx	neemt af
diurese	xx	neemt toe
hb	xx	xx
c.ven. dr.	—	—
tensie	xx	xx
alb.	tendens tot stijgen	xx
oed.	verdwijnt	—
tot. eiwit	xx	xx
ureum (begin- waarde 33)	stijgt	stijgt
urinezuur (be- ginwaarde 9,4)	daalt	xx
HCO_3	daalt	xx
Cl in bloed	xx	xx
Cl in urine	xx, duidelijk ritme	neemt toe, daarna comp. retentie, ritme vervlakt
Na in bloed	xx	daalt
Na in urine	neemt af, ritme niet te zien	neemt toe, daarna sterke comp. retentie, geen ritme
K in bloed	xx	xx
K in urine	xx, duidelijk ritme	neemt toe, daarna comp. retentie, ritme vervlakt
waterritme	aanwezig	verdwijnt
waterbel. pr.	8 kol. neemt iets Cl, Na en K mee	—
waterbel. i.v.	—	—
creatinine in urine	gelijkmatig	gelijkmatig

18-8 Weeën begonnen, meconiumhoudend vruchtwater loopt af.

19-8 Partus: ♂ 2800 gram, geen asphyxie, is in goede conditie, placenta klein, met diverse matig grote en kleine infarcten, gewicht niet bekend.

H.S.V.
groep 3 No. 9

UREN

URINE 

VOCHT

CHLOOR 5 meq./uur

WATER 200cc/uur

S.G. 1,020
1,000

CREATININE

50 mg./uur

KALIUM

5 meq./uur

NATRIUM

5 meq./uur

ALBUMEN %
2
0

LICH. GEWICHT kg.
77
75

BLOEDDRUK mmHg.
180
110

TOTAAL EIWIT g%
6
4

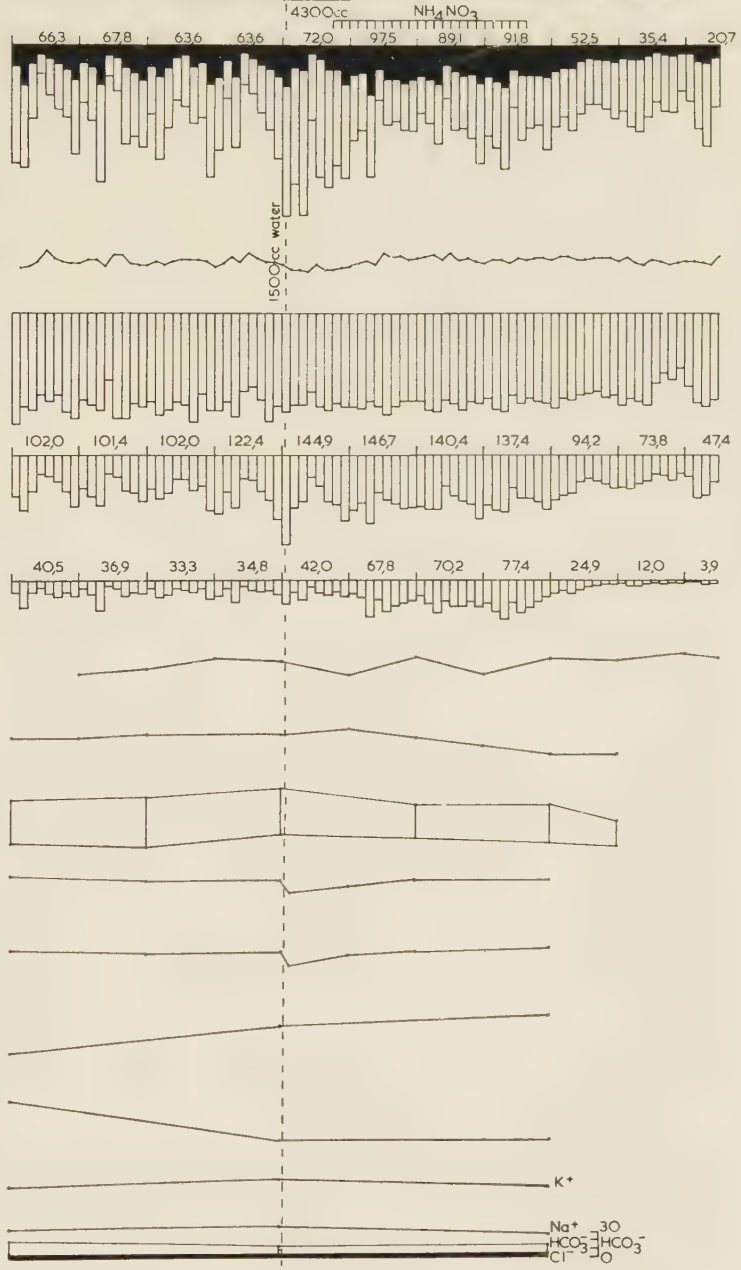
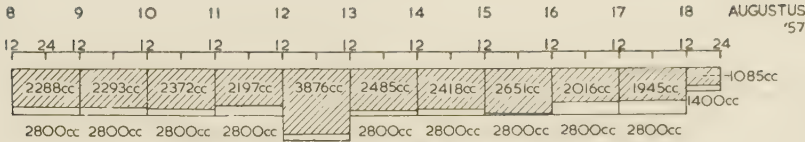
HAEMOGLOBINE g%
15
13

UREUM mg.%
60
30

URINEZUUR mg.%
10
7

ELECTROLYTEN

BLOEDPLASMA meq./l.
140
100



10. W. K. - v.d. L. 36 jaar.

12e para. L.M. 15 augustus 1957. A.T. 25 mei 1958.

Voorgeschiedenis: In 1e zwangerschap pyelitis gehad. In 7e zwangerschap hypertensie gehad? Het kind werd dood geboren. Het 10e kind werd à terme geboren, woog 5 pond, was ernstig asphyctisch. Toen ook hypertensie? In 11e zwangerschap „niervergiftiging" gehad. Het kind werd levend geboren en woog 6 pond. Alle kinderen werden à terme geboren, waarbij 't gewicht varieerde van 5-7 pond.

Kreeg in deze graviditeit hypertensie, albuminurie en oedemen. De oedemen werden zo erg, dat patiënte door gezwollen oogleden de ogen nauwelijks kon openen, de ring kon niet meer van de vingers, de benen werden zeer oede-mateus.

De vroedvrouw schreef gedurende een week bedrust voor en alleen gebruik van vruchtensappen. De oedemen verdwenen toen vrijwel.

Opneming 9-4 wegens pre-eclampsie.

Subj. klachten: hoofdpijn, duizeligheid, paraesthesieën, geen visusstoornissen of maagklachten.

Obj: t. 210/140, Esb. 5⁰/₀₀, er is nog iets oedeem.

Krijgt vanaf 9-4 300 m + 100 w.

12-4 waterbel. pr. 1000 cc.

13-4 waterbelasting i.v. 1000 cc.

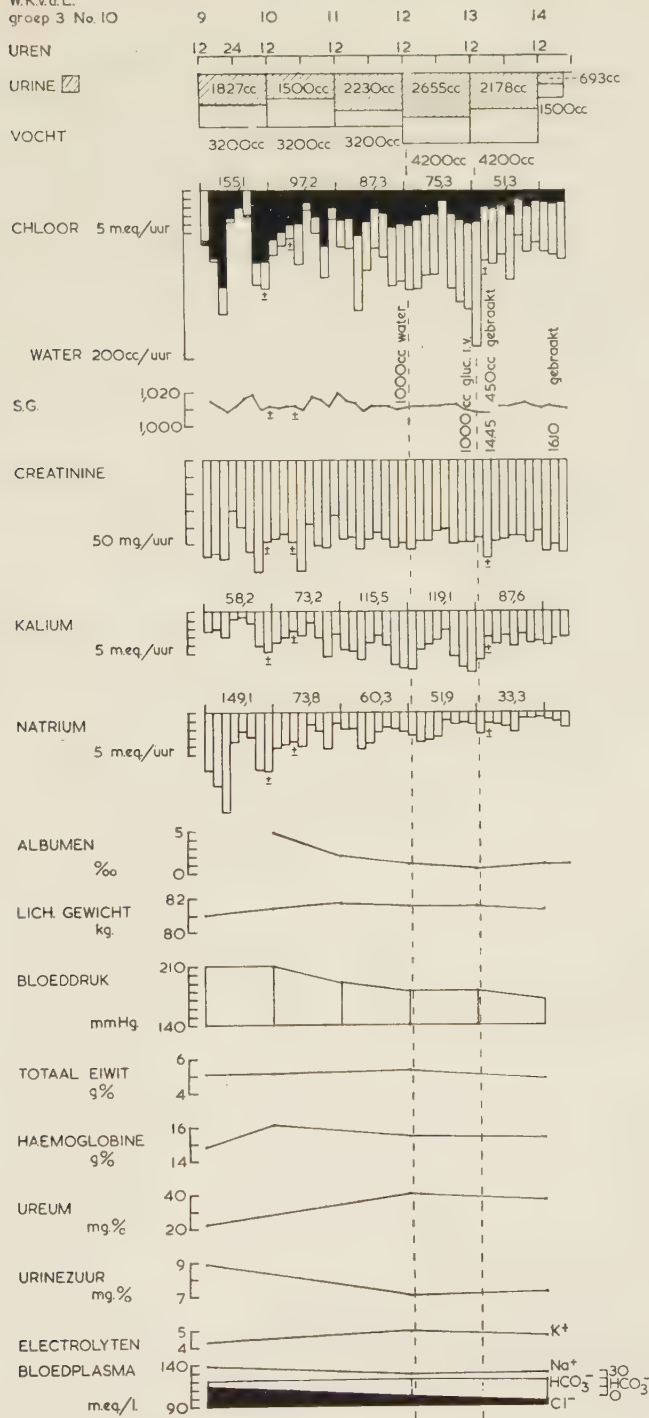
	hydratie:
gewicht	xx
diurese	xx
hb	xx
c. ven. dr.	—
tensie	daalt
alb.	neemt af
oed.	verdwijnt
tot. eiwit	xx
ureum (beginwaarde 22)	stijgt
urinezuur (beginwaarde 8,9)	daalt
HCO ₃	xx
Cl in bloed	daalt
Cl in urine	neemt af, ritme aanwezig
Na in bloed	daalt
Na in urine	neemt sterk af, ritme bijna niet te zien
K in bloed	tendens tot stijgen
K in urine	neemt toe, ritme aanwezig
waterritme	gering
waterbel.pr.	8 kol., neemt iets K mee
waterbel. i.v.	ongeveer 300 van de 1000 cc in 1 kol., neemt iets K mee
creatinine in urine	vrij gelijkmatig

Op 14-4 wordt gepoogd ruimere hydratatie toe te passen, maar patiënte reageert hierop met braken. Er wordt nu overgegaan op zoutloos dieet met veel drinken. De tensie loopt daarna weer op en de albuminurie neemt weer toe. Op 5-5 wordt op 37 weken p.a p. opgewekt door middel van eivliessteek.

Partus: de baring verloopt aanvankelijk normaal, maar daarna ontstaat een solutio placentae en sterft het kind. Het is een meisje van 1910 gram, placenta met verschillende oude infarcten, weegt 230 gram, placentacoëff.: 0,12.

W.K.v.d.L.
groep 3 No. 10

APRIL '58



11. P. v. L.-H. 40 jaar.

5e para. L.M. eind augustus 1957 A.T. ongeveer 7 juni 1958.

Geen nierziekten in de anamnese.

Voorgeschiedenis: 1e-4e zwangerschap normaal verlopen. Alle kinderen à terme geboren, gewichten 5-6½ pond.

De huisarts vond een week geleden: t. 240/100, Esb. 8⁰/₀₀, erge oedemen.

Patiënte heeft een week bedrust gehouden en alleen vruchtensappen gebruikt.

Opneming 11-4-1958 wegens toxemie. Subj. klachten: alleen hoofdpijn en „last van maagzuur” Obj.: t. 185/100, Esb. 0,25⁰/₀₀, er is vrijwel geen oedeem meer aantoonbaar, gewicht 72 kg. Bloed: ureumgehalte 20 mgr %, urinezuur-gehalte 8,6 mgr %.

Therapie: patiënte krijgt zoutloos dieet en moet ruim drinken.

Verloop: Het gewicht blijft constant, er is steeds een diurese van 2000-3000cc per dag, de albuminurie varieert van een spoor tot 1⁰/₀₀ volgens Esbach, de tensie daalt tot 160/100. Het kind blijft erg klein.

26-4. De uterus heeft nog niet de grootte van een zwangerschap van 28 weken, patiënte voelt sinds gisteren geen leven meer. Kinderlijke harttonen evenwel uitstekend.

Vanaf 26-4 300 m + 100 w.

28-4 Patiënte voelt sinds 25-4 geen leven meer. Kinderlijke harttonen nog steeds uitstekend.

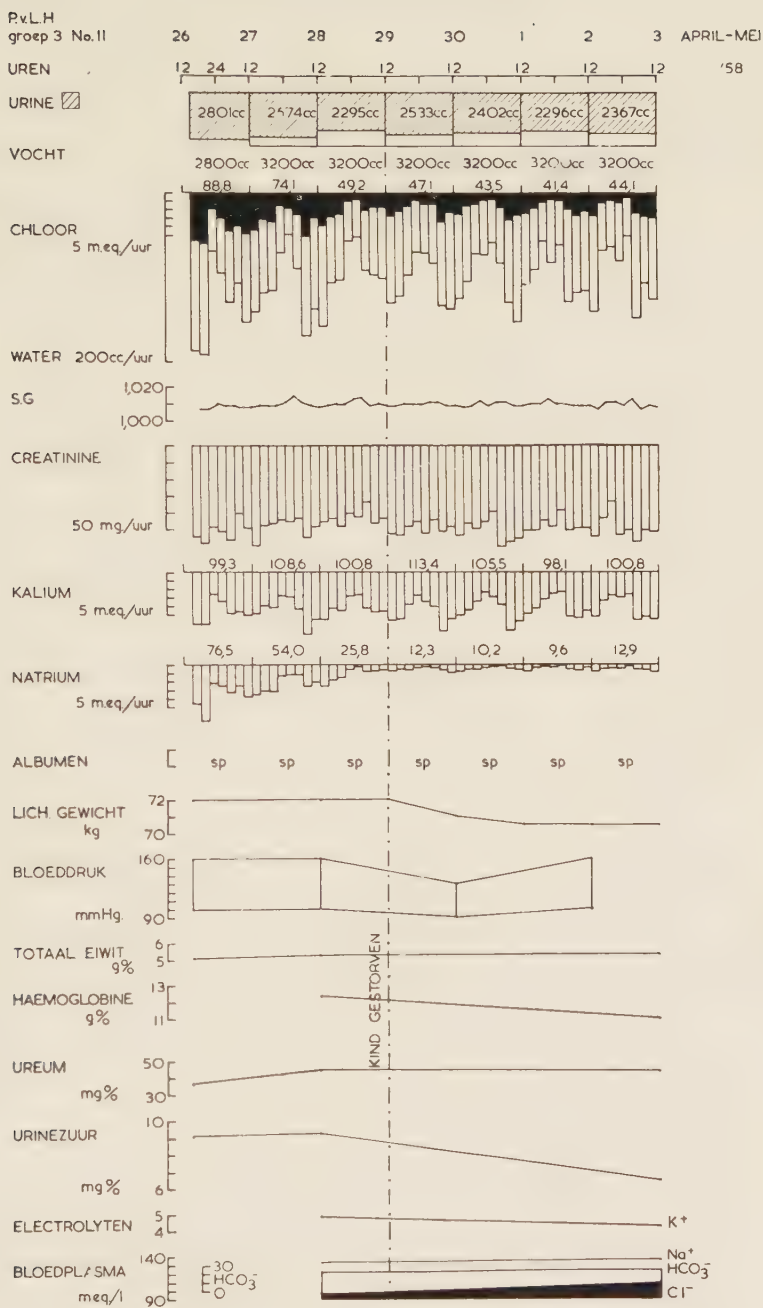
29-4 's Middags kinderlijke harttonen uiterst langzaam en veel zwakker.

30-4 Kinderlijke harttonen niet meer te horen.

	hydratie:
gewicht	xx, daalt na sterven van het kind
diurese	xx
hb	tendens tot dalen of daalt
c.ven. dr.	—
tensie	xx, daalt tijdelijk na sterven van het kind
alb.	—
oed.	—
tot. eiwit	xx
ureum (beginwaarde 37)	tendens tot stijgen
urinezuur (beginwaarde 9,1)	daalt
HCO ₃	xx
Cl in bloed	stijgt
Cl in urine	neemt af en blijft daarna constant, duidelijk ritme
Na in bloed	xx
Na in urine	neemt af en blijft daarna constant, duidelijk ritme
K in bloed	xx
K in urine	xx, duidelijk ritme
waterritme	aanwezig
waterbel. pr.	—
waterbel. i.v.	—
creatinine in urine	gelijkmatig

Partus 6-5: Na een kininekuur bevallen van een foetus maceratus, ♂ 1420 gram, placenta met infarcten, woog 200 gram, placentacoëff.: 0,14

8-5 t. 130/90.



GROEP 4. ZWANGEREN MET ZEER ERNSTIGE PRE-ECLAMPSIE EN ECLAMPSIE. 4 gevallen.

1. B. B.-B. 39 jaar.

3e para. L.M. 24 december 1956. A.T. 1 oktober 1957. Geen nierziekten in de anamnese.

Voorgeschiedenis: 1e zwangerschap verliep normaal, kind à terme geboren, ♂ 3pond;

2e zwangerschap verliep normaal, kind à terme geboren, ♂ 5 pond.

Aan het begin van deze zwangerschap normale tensie en urine. Patiënte werd regelmatig gecontroleerd. Zij kreeg de laatste weken zoutloos dieet wegens verschijnselen van toxemie. Tensie steeg tot 180/120.

Opneming 9-8 's avonds wegens pre-eclampsie.

Subj. klachten: hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid en een enkele keer braken, pijn in de maagstreek, dorst.

Obj.: Er zijn enorme oedemen over het hele lichaam. Paarsrood gelaat met bloedinkjes in de sklerae en droge lippen. Patiënte is suf. T. 165/110, Esb. 8,5‰. Er is een zwangerschap van 34 weken en de kinderlijke harttonen zijn goed. Zij krijgt aanvankelijk alleen water per os en dat gaat goed. Via een catheter à demeure wordt elke 3 uur de blaas geledigd.

10-8 Overgegaan op 300 m + 100 w + NH_4NO_3 . Dit gaat echter niet, daar patiënte de melk uitbraakt. Door de oedemen is het onmogelijk een intraveneus infuus aan te leggen. Er wordt daarom weer overgegaan op „waterdieet”. Elke $1\frac{1}{2}$ uur krijgt de vrouw 250 cc water, hetgeen geen aanleiding geeft tot braken.

11-8 Dit gaat goed. De oedemen zijn nog ernstig, maar nemen toch al duidelijk af.

12-8 Gaat goed vooruit. De algemene toestand is veel verbeterd, de oedemen nemen verder af. Patiënte is niet zo suf meer en de subj. klachten zijn verdwenen.

13-8 Weer geprobeerd met zoutloze melk en water. Aanvankelijk gaat alles goed, maar later begint patiënte opnieuw te braken en zij wordt weer meer suf.

Van 13-8/14-8 veel braken, diarrhoe en transpireren.

14-8 De oedemen zijn zo veel minder geworden dat het nu mogelijk is een intraveneus infuus met 5% glucose aan te leggen.

15-8 De toestand is zeer veel verbeterd. De oedemen zijn geheel verdwenen. Patiënte is absoluut niet suf meer en er zijn geen subj. klachten.

Hoewel de zwangerschap pas 34 weken gevorderd is, wordt besloten nu de graviditeit af te breken, omdat de kans op intra-uteriene vruchtdood groot lijkt. De kinderlijke harttonen zijn regelmatig maar niet erg krachtig.

Er wordt eivliesstreek verricht, helder vruchtwater loopt af. Pitocine wordt in het infuus gegeven. De baring verloopt normaal. 's Avonds wordt een zoon geboren van 1960 gram. Het kind is bleek asphyctisch, maar dit herstelt zich aanvankelijk. Het wordt in de isolette verpleegd en alles lijkt gunstig. Toch sterft het kind na een halve dag zonder duidelijke oorzaak. De placenta toont diverse grote en kleine infarcten en weegt 230 gram, placentacoëff.: 0,12.

Bij obductie worden bij het kind geen afwijkingen gevonden. Er wordt aangenomen dat het kind is gestorven tengevolge van intra-uteriene hypoxie.

B.B.B.
groep 4 No. 1

UREN

URINE 

VOCHT

GEBRAAKT

CHLOOR

WATER

S.G.

CREATININE

KALIUM

NATRIUM

ALBUMEN

LICH. GEWICHT

BLOEDDRUK

TOTAAL EIWIT
g %

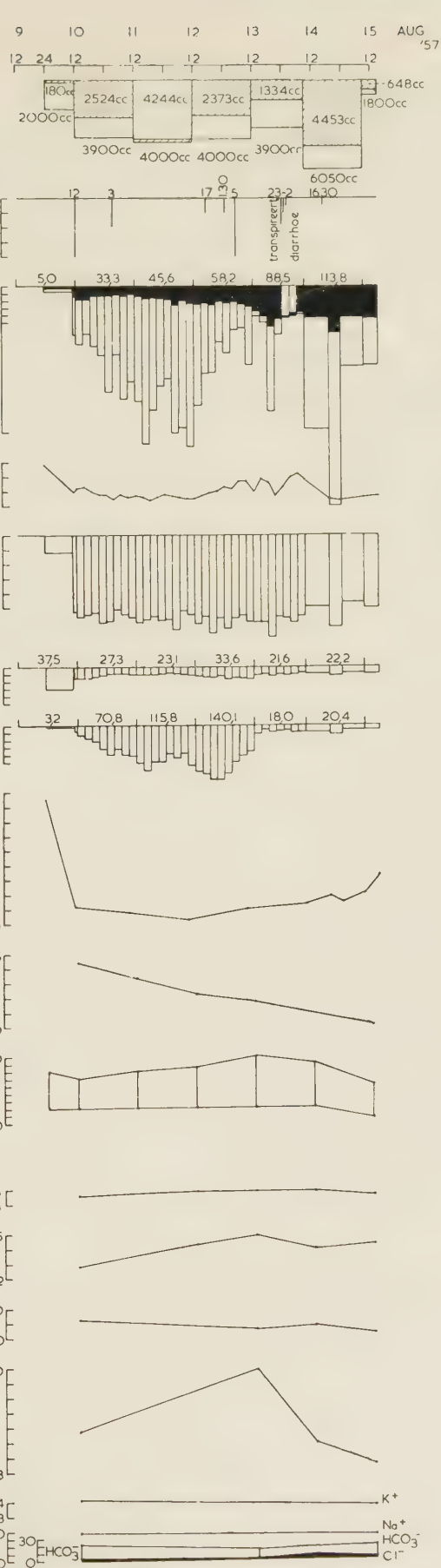
HAEMOGLOBINE
g %

UREUM
mg %

URINEZUUR
mg %

ELECTROLYTEN

BLOEDPLASMA
meq/l.



Bij nacontrole van de moeder op 25-11-1957 bedraagt de tensie 135/80, de urine bevat geen eiwit en de nierfunctie is niet verminderd. De in de grafiek vastgelegde waarnemingen worden hieronder in een tabel samengevat:

gewicht	daalt
diurese	neemt toe, later afnemning
hb	stijgt
c. ven. dr.	—
tensie	xx
alb.	neemt sterk af
oed.	neemt af
tot. eiwit	xx
ureum (beginwaarde 22)	xx
urinezuur (beginwaarde 5,7) (niet bij opneming)	top bij verlies van darmsappen en geringe diurese, verder daling
HCO ₃	xx
Cl in bloed	daalt
Cl in urine	neemt toe, geen ritme te zien
Na in bloed	daalt
Na in urine	neemt sterk toe, is in enkele dagen verdubbeld, maar neemt sterk af bij braken en diarrhoe, geen ritme te zien
K in bloed	daalt (en was al laag)
K in urine	xx, steeds zeer laag, geen ritme
waterritme	vrijwel afwezig
waterbel. pr.	—
waterbel. i.v.	—
creatinine in urine	gelijkmatig

Opvallend was hier de extreem lage uitscheiding van Na bij opneming. De belangrijkste waarneming is echter, dat de uitscheiding van Na sterk toenam voor het sterven van het kind (vermoedelijk tengevolge van intra-uteriene hypoxie). De daarop volgende retentie van Na berustte alleen op verlies van darmsappen en zweet. De vrouw braakte de zoutloze melk uit. Vermoedelijk is dit in zoverre gunstig voor haar geweest, omdat we nu gedwongen waren haar alleen water te geven. Wanneer we haar de zoutloze melk toch hadden gegeven door de „neussonde”, zou misschien eclampsie het gevolg geweest zijn. Wij komen hier nog op terug.

2. A. B.-V. 36 jaar.

5e para. L.M. 12 augustus 1957. A. T. 22 mei 1958.

Geen nierziekten in de anamnese.

Voorgeschiedenis: De vorige zwangerschappen verliepen alle ongestoord.
De kinderen werden à terme geboren en wogen 4-6 pond.

In deze zwangerschap heeft patiënte sedert een maand bedrust gehouden en zoutloos dieet gebruikt (?).

Opneming 29-4: Patiënte heeft geen enkele klacht. Bij onderzoek blijken er allerhevigste oedemen te zijn. De benen glanzen en zijn zo gespannen door het vocht, dat het lijkt alsof het oedeemvocht er uit zal „barsten”. In de buikwand zijn enorme putten te drukken.

Gewicht 101 kg, Esbach 7‰, t. 220/150.

Er is een zwangerschap van ongeveer 36 weken. Kinderlijke harttonen worden niet met zekerheid gehoord. De vrouw meent echter gisteren nog leven gevoeld te hebben. Er wordt een catheter à demeure aangelegd om de urineproductie nauwkeurig te kunnen volgen. Vanaf 15 uur krijgt patiënte 300 m + 100 w. Aanvankelijk kan patiënte dit goed drinken.

30-4 Tussen 0 en 3 uur 320 cc gebraakt. Er wordt daarom via de neus een sonde in de maag gevoerd. Door deze sonde wordt elke 3 uur melk en water toegediend. Om 6.45 uur een eclamptische aanval van matige hevigheid. Daarna wordt met melk en water onveranderd doorgegaan tot 21 uur.

Tussen 19.45 uur en 20.20 uur krijgt patiënte 4 eclamptische aanvallen. Er wordt van die tijd af elke 6 uur 100 mgr luminal ingespoten.

1-5 Vanaf 0 uur krijgt de vrouw alleen 400 cc water elke 3 uren. Er komen geen nieuwe aanvallen meer, maar patiënte blijft comateus. De oedemen zijn nog niets afgenomen. Vanaf 12 uur krijgt ze bovendien NH_4NO_3 , elke 3 uur $1\frac{1}{2}$ gram. Reeds 's middags is patiënte niet meer zo diep in coma.

2-5 De toestand is veel verbeterd. De vrouw is goed aanspreekbaar en vrij rustig. De oedemen zijn evenwel nog zeer hevig. 18.30 uur na een snelle baring wordt een foetus maceratus geboren (♀ 2500 gram). De placenta toont een groot infarct en weegt 400 gram, placentacoëff. 0,16.

3-5 Ondanks zeer ruime diurese nog steeds enorme oedemen. Vanaf 15 uur krijgt de vrouw elke 3 uur 400 cc water en 30 gram glucose. Hierna herstelt zij snel en daarbij verdwijnen de oedemen. Op 9-5 wordt patiënte voor het eerst weer gewogen. Zij weegt nu nog 86 kg en is dus 15 kg afgevallen. Een week later is zij ondanks veel eten nogmaals 5 kg afgevallen.

We hebben in dit geval onze waarnemingen wel in grafiek gebracht maar niet in een tabel samengevat, omdat vergelijking met de andere tabellen hier niet goed mogelijk is of tot verwarring aanleiding zou kunnen geven.

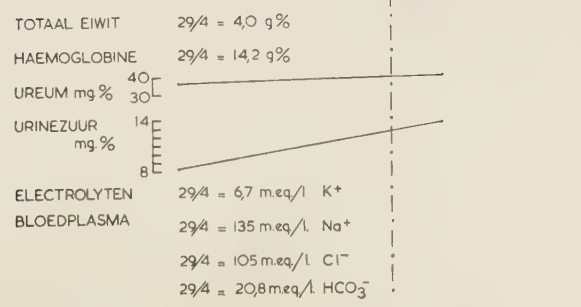
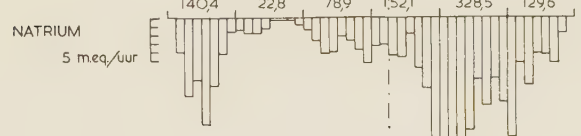
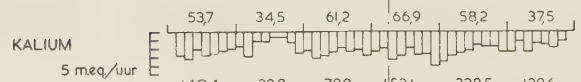
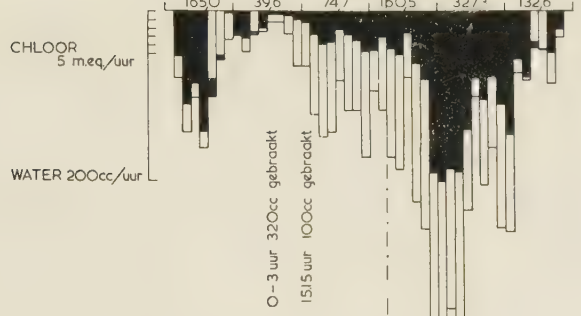
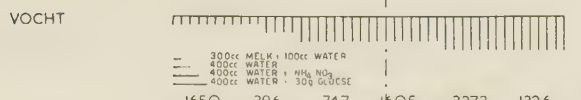
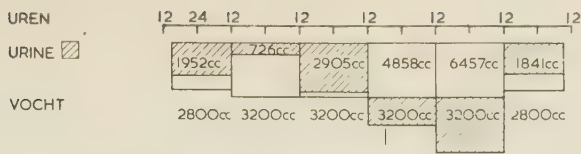
We zien dat de periode van eclampsie gepaard gaat met oligurie, sterk verminderde uitscheiding van Na en Cl en minder sterk afgenomen uitscheiding van K en creatinine. De verminderde uitscheiding van creatinine geeft steun aan de opvatting dat de oligurie eerder berust op

verminderde glomerulusfiltratie, dan op verhoogde tubulaire reabsorptie. We zien ook, dat na de periode van eclampsie de uitscheiding van creatinine weer snel op het oude niveau is, ja dat wellicht zelfs de ontstane „achterstand” wordt ingehaald.

De uitscheiding van K is eveneens snel op het oude niveau, maar de uitscheiding van Na en Cl neemt langzamer toe. De uitscheiding van deze beide laatste electrolyten bereikt het maximum ongeveer een dag na de partus. Alhoewel de ritmische uitscheiding van Na en Cl zich aan het oog onttrekt, is toch nog duidelijk dat deze uitscheiding 's nachts een minimum bereikt.

Men krijgt uit dit alles de indruk dat naast een tijdelijk verminderde glomerulusfiltratie, de tubulaire reabsorptie van Na en Cl gedurende een langere periode verhoogd is. Dit is in overeenstemming met de gangbare opvattingen en met name ook met de voorstellingswijze van BORST. Deze conclusie geldt ook voor de beide volgende gevallen van eclampsie, waarbij het zelfde werd waargenomen.

De belangrijkste waarneming is hier dat eclampsie in de kliniek ontstond na een min of meer geforceerde opneming van zoutloze melk, terwijl de diurese behoorlijk was en de uitscheididg van Na ruim. Bij toediening van water bleef de toestand stationair. Daarna werd water met NH_4NO_3 toegediend, hetgeen gevolgd werd door een opvallende verbetering. Daar het kind echter al gestorven was, zou de klinische verbetering daar ook aan toegeschreven kunnen worden.



3. H. v. B.-v. D. 31 jaar.

1e para. L.M. eind juni 1956. A.T. begin april 1957.

Geen nierziekten in de anamnese.

18-2 opneming: Patiënte heeft als enige klacht hoofdpijn. Er is een zwangerschap van 34 weken, de kinderlijke harttonen zijn goed. Er zijn flinke oedemen, gewicht 70 kg, tensie 210/130, Esbach 20%/₀₀. Patiënte krijgt alleen bedrust en zoutloos dieet.

19-2: 300 m + 50 w.

20-2: Dit gaat goed, ruime diurese, cortonen goed, lichaamsgewicht 69 kg. Tussen 20-2, 17 uur en 21-2, 2 uur krijgt patiënte echter 11 aanvallen van eclampsie.

Op 20-2 wordt van 17-24 uur 2000 cc 5% glucose-oplossing toegediend, op 21-2 van 0-12 uur nog 3000 cc van deze oplossing. Door de hevige onrust zijn de cortonen (indien aanwezig) niet te horen. Verschillende sedativa worden toegediend.

21-2: Geen kinderlijke harttonen te horen. Vanaf 12 uur wordt geen vocht meer gegeven.

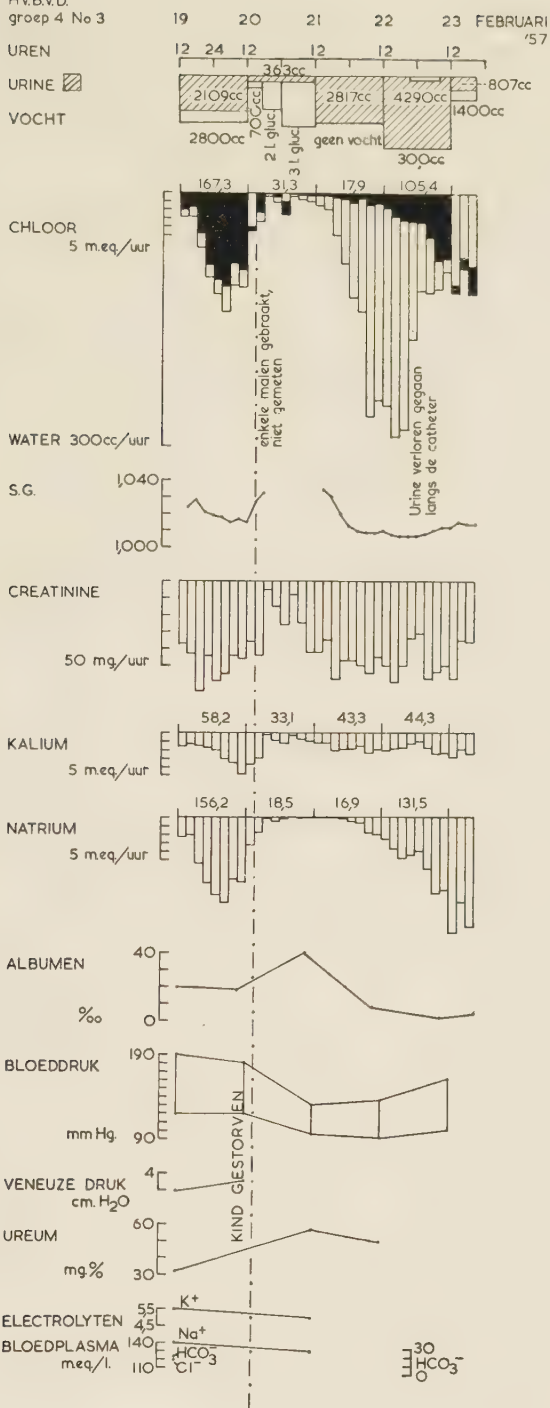
Pas op 23-2 krijgt patiënte weer vocht (per os). Die dag begint de baring. Er wordt een dochter van 2300 gram levenloos geboren. Het kind is gemace-reerd, doch niet in hevige mate. De placenta bevat veel grote en kleine infarcten en weegt 650 gram, placentacoeff. 0,28.

Ook in dit geval wordt alleen verwezen naar de grafiek en is afgezien van een samenvattende tabel. Door de zeer dunne venae en door het oedeem was bloedonderzoek vrijwel onmogelijk.

De volgende waarnemingen leken ons van belang:

1. Patiënte kreeg eclampsie nadat ze reeds 2 dagen in de kliniek was opgenomen, terwijl de diurese en de uitscheiding van Na behoorlijk waren. Dit maakt de indruk dat de ingestelde behandeling niet afdoende en wellicht zelfs schadelijk was.
2. Enorm toenemende uitscheiding van Na en Cl, minder sterk toenemende uitscheiding van K vóór het sterven van het kind.
3. Tijdens de eclamptische periode was er oligurie, tijdelijk zelfs bijna anurie. Tijdens deze periode was er een enorm verminderde uitscheiding van Na en Cl en een minder sterk afgenomen uitscheiding van K en creatinine. Na de eclamptische periode herstelde de uitscheiding van K en van creatinine zich weer snel, maar de uitscheiding van Na en Cl nam veel langzamer toe. De verminderde uitscheiding van creatinine doet vermoeden, dat de glomerulusfiltratie in die tijd ook verminderd was. Daarnaast moeten we, evenals bij het vorige geval, een verhoogde tubulaire reabsorptie van Na en Cl aannemen.
4. Het toegediende water wordt sterk vertraagd geëlimineerd.
5. Opvallend was de zeer grote onrust. Er was geen temperatuurverhoging en de ademhaling was steeds rustig.

H.v.B.v.D.
groep 4 No 3



4. A. v. L. 18 jaar.

1e para. L.M. 2e helft juli 1957. A.T. begin mei 1958.

Geen nierziekten in de anamnese.

Voorgeschiedenis: Patiënte heeft sedert de laatste week erge oedemen.

Op 15-2 's middags hoofdpijn gekregen en gebraakt. 's Avonds „flauw gevallen” en 2 stuipen gehad.

Bij opneming 16-2 's nachts om 2 uur heeft patiënte de 3e aanval. Ze is zeer onrustig en braakt herhaaldelijk met grote kracht, maar is comateus. Er zijn ernstige oedemen, tensie 175/125, Esb. 17‰. De zwangerschap is ongeveer 28 weken gevorderd, het kind nog klein, de cortonen goed.

Er wordt een catheter à demeure in de blaas gebracht, weinig heldere urine loopt daarbij af. Daarna wordt er bijna geen urine meer geproduceerd. Patiënte heeft in totaal 10 aanvallen gehad, de laatste op 16-2 om 15.15 uur. Ze wordt behandeld met sedativa en krijgt intraveneus een oplossing van 5% glucose, een liter per 3 uren. Gedurende de eerste uren braakt patiënte veel. Bij herhaling komt het bloederige braaksel in bed. De totale hoeveelheid braaksel wordt geschat op 1000-1500 cc.

De eerste 3 liter glucose-oplossing werd toegediend in 9 uur tijds, de 4e liter in 4 uur en tenslotte de 5e liter in 15½ uur tijds. In deze laatste liter werd 1 gr pentothal opgelost; convulsies kwamen sindsdien niet meer voor.

Tot 17-2 12 uur, een periode van ongeveer 33 uren, werd totaal slechts 33 cc bloederige urine geloosd. Tijdens deze periode werd gedurende 9 uren geen druppel urine geproduceerd. Eerst op 17-2 's avonds ontwaakte patiënte uit de comateuze toestand. Opvallend was dat steeds de algemene toestand goed bleef en de bloeddruk weinig veranderde, alhoewel de oedemen duidelijk toenamen en de anurie bleef bestaan.

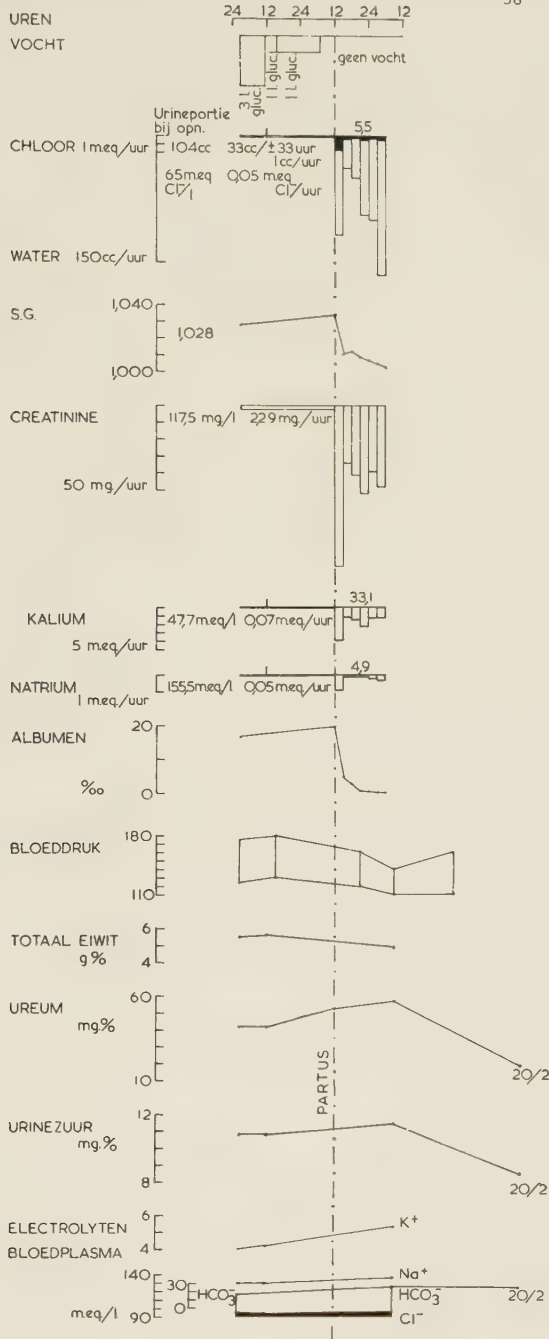
Op de avond van 16-2 kreeg patiënte lichte weeën. Op 17-2 om 10.30 uur liep helder vruchtwater af en om 12 uur werd een levend kind (mnl.) geboren van 1100 gram. Helaas overleed het kind na een halve dag tengevolge van de ernstige prematuritas. Reeds bij de baring nam de urineproductie toe, hetgeen zich daarna voortzette. De placenta woog 420 gram en toonde slechts enkele kleine verse infarcten. Patiënte herstelde hierna zeer snel en begon zo veel te urineren, dat veel urine langs de catheter verloren ging.

De belangrijkste waarneming is hier wel, dat de anurie ondanks ruime toediening van vocht ongeveer 33 uur bestaan heeft en dat eerst bij de baring de urineproductie toenam. Terstond na de baring begon de diurese duidelijk toe te nemen, hetgeen vooral gepaard ging met een snel toenemende uitscheiding van K en creatinine; de uitscheiding van Na en Cl nam veel minder toe. Dit is in overeenstemming met de waarnemingen bij de beide vorige gevallen.

Opvallend was ook, dat het Na-gehalte van het serum bij opneming zo laag was en dat het braken de eerste uren erger werd toen een oplossing van 5% glucose intraveneus werd toegediend. Wij nemen aan, dat door deze maatregel in dit geval het bloed verder verdund werd, zodat de concentratie van het Na nog verder afnam. Dit laatste zou dan misschien aanleiding kunnen geven tot verergering van het braken. Evenals bij het vorige geval viel de hevige onrust op, kwam geen temperatuurverhoging voor en was de ademhaling steeds rustig.

A.v.L.
groep 4 No. 4

FEBRUARI
'58



4. DE RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK EN DE VERMOEDELIJKE KLINISCHE BETEKENIS

In het nu volgende gedeelte zullen wij trachten een antwoord te vinden op verschillende vragen die ons bezighielden.

1. *In hoeverre verschillen de drie typen van diurese bij de zwangere en bij de zwangere met toxemie van die bij de niet zwangere?*

a. De waterdiurese:

Uit het onderzoek van BLOMHERT weten we, dat bij de niet zwangere, die onder normale omstandigheden verkeert, een bepaalde hoeveelheid gedronken water binnen ongeveer 3 uren het lichaam verlaat met de urine. Met name is dit het geval wanneer het water overdag gedronken wordt. Bij water drinken 's nachts vond BLOMHERT een duidelijk vertraagde uitscheiding.

Voor ons onderzoek hebben we de „drinkproeven” alleen overdag gedaan.

Daar de vrouwen precies elke 3 uur 300 cc melk en 100 cc water dronken, kon de drinkproef, waarbij 1000-1500 cc water snel gedronken werd, niet eerder plaatsvinden dan een uur daarna. In onze grafieken werd de diurese steeds tot uitdrukking gebracht in kolommen van 3 uren. Wanneer we dus aan de hand van de grafieken willen nagaan na hoeveel tijd het bij de waterbelasting opgenomen water is uitgescheiden, zullen we steeds het gevonden aantal uren met één moeten verminderen. In de grafieken hebben we dit niet tot uitdrukking kunnen brengen, omdat anders de duidelijkheid op andere punten weer te wensen over liet. Het lijkt daarom alsof de diurese al toeneemt voor het water gedronken is.

Bij 2 gezonde zwangeren (groep 1 no. 1 en 2) bleek bij de waterbelastingproef het water binnen 2 kolommen uitgescheiden te zijn. Bij 2 andere gezonde zwangeren (groep 1 no. 3 en 4) waren 3 kolommen nodig. Het gedronken water werd dus in groep 1 in 5-8 uren uit het lichaam verwijderd. Gedurende deze periode ledigden de vrouwen de blaas herhaaldelijk.

Hieruit volgt dat de waterdiurese bij gezonde zwangeren aanzienlijk vertraagd is vergeleken met niet zwangeren.

Bij 4 zwangeren met hypertensie bleek de vertraging van de wateruitscheiding nog groter te zijn.

In 1 geval vonden we 3 kolommen (groep 2 no. 1), in 1 geval 5-6 kolommen (groep 2 no. 2), in 1 geval meer dan 4 kolommen (groep 2 no. 3) en in 1 geval meer dan 8 kolommen (groep 2 no. 5). Bij groep 2 no. 3 werd het onderzoek ontijdig afgebroken doordat de baring begon.

Bij zwangeren met hypertensie vonden we dus, dat de uitscheiding van gedronken water ongeveer 8 tot 24 uur vergt. Bij de zwangeren met toxemie vonden we in 1 geval 3-4 kolommen (groep 3 no. 1), maar

in alle andere gevallen minstens 8 kolommen. In deze groep duurt dus de uitscheiding van gedronken water meestal 24 uur of langer.

Uit ons onderzoek blijkt dus dat de uitscheiding van gedronken water bij de gezonde zwangere binnen ongeveer 5 tot 8 uur geschiedt, bij zwangeren met hypertensie duurt dit 8 uur of langer en bij zwangeren met toxemie duurt dit meestal 24 uur of langer. Hoewel het aantal onderzochte gevallen slechts klein is, blijkt daarbij duidelijk, *dat bij zwangeren met hypertensie en bij zwangeren met toxemie de resultaten soms gelijk zijn.* Het is dus mogelijk dat er tussen de waterdiurese van deze beide groepen weinig verschil is. Het zou echter ook mogelijk kunnen zijn, dat toxicosen die gepaard gaan met een „snelle” wateruitscheiding geen echte toxicosen zijn. Omgekeerd zou een trage wateruitscheiding bij hypertensie in de zwangerschap kunnen wijzen op een eventueel gesuperponeerde toxicose.

Bij de beoordeling van de uitkomsten van het onderzoek moeten we voorts in aanmerking nemen, dat de waterbelastingproef steeds werd uitgevoerd, nadat de vrouw minstens 3 à 4 dagen absolute bedrust hield, geen zout gebruikte en per etmaal 3200 cc dronk. Al deze maatregelen: bedrust, zoutonthouding en vochttoediening, doen de verschijnselen van de toxicose afnemen. Wanneer we de drinkproeven eerder gedaan hadden, bijv. 12-24 uur na opneming in de kliniek, zouden we wellicht een nog grotere vertraging van de wateruitscheiding gevonden hebben. Wij hebben evenwel aan een „aanlooptijd” van 3 à 4 dagen de voorkeur gegeven, teneinde van enigszins vergelijkbare omstandigheden uit te gaan.

Vervolgens hebben we ons afgevraagd of de aldus opgewekte diurese bij de zwangeren inderdaad een waterdiurese is. Het zou immers mogelijk kunnen zijn, dat de toeneming van de urineproduktie na opnemen van water, bij de zwangere met een toxicose gepaard gaat met een toeneming van de uitscheiding van electrolyten. Dit laatste bleek evenwel niet het geval te zijn. Wel namen we soms een kortdurende maar zeer onbetekenende toeneming waar van de uitscheiding van K, Na of Cl. Hetzelfde vond BLOMHERT bij niet zwangeren. De opgewekte diurese na waterbelasting is dus inderdaad een waterdiurese.

Samenvattend kunnen we dus vaststellen, dat de waterdiurese bij de zwangere vertraagd is en dat deze vertraging het meest uitgesproken is bij de toxicose.

Deze vertraging zou verschillende oorzaken kunnen hebben:

1. de passage van water door het maagdarmkanaal zou vertraagd kunnen zijn,
2. de resorptie van water zou vertraagd kunnen zijn,
3. de periode tussen resorptie en uitscheiding van water zou verlengd kunnen zijn.

Bij de gezonde zwangeren zagen we reeds 10-20 minuten na het drinken van water de diurese toenemen, maar het duurde ongeveer 5 tot 8 uur eer al het water geëlimineerd was. Dit wettigt het vermoeden, dat de passage en resorptie van water via het maagdarmkanaal niet van betekenis vertraagd is, maar dat het water langer wordt vastgehouden alvorens te worden uitgescheiden.

Bij de zwangeren met toxemie duurde het meestal ongeveer 24 uur of soms nog langer eer het water volledig was uitgescheiden. Bij hen was het veel moeilijker vast te stellen wanneer de diurese begon toe te nemen. Theoretisch zou hier een vertraagde passage of resorptie via het maagdarmkanaal de oorzaak van het verschijnsel kunnen zijn.

Teneinde hierover nader ingelicht te worden, hebben we in enkele gevallen de intraveneuze waterbelasting toegepast, door middel van snelle infusie van een 5% oplossing van glucose in water.

De resultaten waren ongeveer als volgt:

Bij een normale zwangere (no. 3) werd 1750 van de 2000 cc binnen 3 kolommen uitgescheiden. Bij haar werd 1500 cc gedronken water eveneens in 3 kolommen uitgescheiden.

Bij een zwangere met lichte hypertensie (groep 2 no. 4) werd 1200 cc van de 1500 cc binnen 2 kolommen uitgescheiden, de rest vertraagd.

Bij een zwangere met hypertensie (groep 2 no. 5) werd 1000 van de 2000 cc binnen 2 kolommen uitgescheiden, de rest vertraagd.

Bij een zwangere met toxemie (groep 3 no. 5) werd 850 van de 2000 cc binnen 2 kolommen uitgescheiden, de rest vertraagd.

Bij een andere zwangere met toxemie (groep 3 no. 4) werd 600 van de 2000 cc binnen 2 kolommen uitgescheiden, de rest vertraagd.

Bij een derde zwangere met toxemie (groep 3 no. 10) werd 300 van de 1000 cc binnen 1 kolom uitgescheiden, de rest vertraagd.

Het is te begrijpen dat bij deze snelle infusie de nier reageert met een verhoogde wateruitscheiding. Dit berust, zoals bekend, op een verminderde ADH produktie door de achterkwab van de hypofyse. Daarnaast wordt echter een deel van het toegediende water vastgehouden en vertraagd uitgescheiden. Bij de toxicosen bleek dit gedeelte het grootste te zijn.

Uit deze experimenten krijgt men de indruk, dat de vertraagde wateruitscheiding bij de toxicose in hoofdzaak berust op vasthouden van water in de bloedbaan of in de weefsels, vermoedelijk het laatste.

Ook bij de intraveneuze waterbelasting bleek de er op volgende diurese in onbetekenende mate K, Na of Cl „mee te nemen”. De consequentie van deze waarnemingen voor de therapie is, *dat het niet mogelijk is bij zwangeren (met of zonder toxemie) zout aan het lichaam te onttrekken door hydratatie.*

b. De zoutsolutie diurese:

Wanneer we over de zoutsolutie diurese een goede indruk zouden

willen krijgen, zouden we, naar analogie van de waterbelasting, de zwangeren zoutoplossingen moeten laten drinken of die intraveneus aan hen moeten toedienen. Deze experimenten hebben we echter nage laten, omdat we niet er van overtuigd waren dat zij voor de patiënt onschadelijk zouden zijn. Uit de literatuur, die we in hoofdstuk II ver meldden, krijgt men de indruk, dat ook de zoutoplossingdiurese bij de zwangere vertraagd is en dat dit het duidelijkst het geval is bij de toxemie.

c. De ritmische diurese:

Teneinde zeker te zijn dat de waargenomen ritmische diurese niet op fouten of toevallige onnauwkeurigheden berust, hebben we steeds ter controle het endogene creatininegehalte van de urine bepaald. De uitscheiding hiervan behoort bij dit onderzoek nagenoeg constant te zijn. Dit hebben we reeds op blz. 109 vermeld. Inderdaad vonden we in de meeste gevallen de uitscheiding van het endogene creatinine vrijwel constant. Toch waren er enkele gevallen waarin dit niet zo was, terwijl we er zeker van waren dat er geen urine verloren gegaan was. Wij moesten wel aannemen dat in die gevallen de zwangeren de blaas niet steeds geheel ledigden. In dit vermoeden werden we gesteund door het feit, dat een hoge uitscheiding vaak door een lage voorafgegaan werd.

Uit ons onderzoek blijkt duidelijk dat bij de gezonde zwangere, bij de zwangere met hypertensie en bij de zwangere met toxemie, een ritmische uitscheiding van water, Cl, K en Na voorkomt. Evenals dit bij de niet zwangere het geval is, is de uitscheiding van K 's nachts ongeveer de helft van die van overdag. De uitscheiding van Na en Cl bedraagt 's nachts slechts ongeveer een derde van die van overdag.

In de meeste gevallen vonden wij dat het ritme niet noemenswaard verschilt van dat bij de niet zwangere. In enige gevallen vonden we echter een *omgekeerd Na-ritme*, waarbij de uitscheiding 's nachts het hoogste en midden op de dag juist het laagste was. We vonden dit bij een zwangere met hypertensie (groep 2 no. 3) en bij 3 zwangeren met toxemie (groep 3 no. 5, 7 en 8).

Het is misschien juist, niet te spreken van een omgekeerd ritme maar van een faseverschuiving. De moeilijkheid is echter dat kleine faseverschuivingen ook gezien worden bij niet zwangeren en dat de oorzaak van de ritmische diurese niet bekend is. Moet men het omgekeerde ritme dus opvatten als een grote faseverschuiving of is er inderdaad sprake van een omkering? Wij neigen ertoe aan een echte omkering te denken, omdat we geen geleidelijke overgangen waarnamen tussen het normale en het omgekeerde ritme. Zolang echter de juiste betekenis van het verschijnsel niet bekend is, is het misschien beter te spreken van faseverschuiving. Een aanduiding van deze faseverschuiving vonden we ook bij een normale zwangere (groep 1 no. 1).

Bij haar bleek het maximum van de water- en K-uitscheiding steeds vóór 12 uur te vallen, maar het maximum van de Na- en Cl-uitscheiding er na.

Vermoedelijk zal men de faseverschuiving van de ritmische diurese ook moeten opvatten als een teken van vertraging.

De eindconclusie lijkt dus gewettigd, dat bij de zwangere de uitscheiding van water en electrolyten vertraagd is en dat dit het duidelijkst het geval is bij toxemie.

2. Wat is het effect van hydratatie, van ruime hydratatie en van toediening van NH_4NO_3 op de spiegels van de electrolyten in bloed en urine?

A. Hydratie en ruime hydratatie.

Indien hydratatie wellicht in staat zou zijn bepaalde veranderingen op te roepen, ligt de veronderstelling voor de hand, dat bij ruime hydratatie deze veranderingen duidelijker aan het licht zullen treden. Om deze reden zullen we het effect van hydratatie en van ruime hydratatie gelijktijdig bespreken. We moeten daarbij echter wel bedenken, dat de waargenomen verschijnselen zeker niet alleen het gevolg zijn van hydratatie, maar mogelijk zelfs alleen worden veroorzaakt door het streng zoutloze dieet. En wanneer men bij ruime hydratatie de duidelijkste veranderingen ziet, kan dit wel berusten op het feit, dat in die gevallen steeds het dieet gedurende langere tijd zoutloos was. Tegen deze achtergrond moet men in het hier volgende gedeelte de termen hydratatie en ruime hydratatie beschouwen als afkortingen. Wanneer men de proefopstelling zuiver op hydratatie zou willen richten, zouden alle vrouwen dagelijks een normale maar constante hoeveelheid zout moeten nuttigen. Dit laatste is echter bij vrouwen met zwangerschapsintoxicatie niet verantwoord.

a. Het Na-gehalte van het bloed.

Bij 1 normale zwangere bleek dit te stijgen (groep 1 no. 1).

Bij 2 zwangeren met hypertensie werd eveneens een stijging waargenomen (groep 2 no. 2 en 3).

Bij 1 zwangere met hypertensie werd bij ruime hydratatie een daling waargenomen (groep 2 no. 5).

In de overige gevallen van groep 1 en 2 veranderde het Na-gehalte van het bloed niet.

Bij de zwangeren met toxemie (groep 3) kwam geen stijging voor. In deze groep zagen we òf geen verandering, òf een daling van het Na-gehalte van het bloed. Deze daling was het meest uitgesproken wanneer ruime hydratatie werd toegepast. Er werden dan soms waarden gevonden van 130 m eq per l of nog lager (groep 3 no. 6 en 7).

b. Het Na-gehalte van de urine per etmaal.

Bij alle groepen zagen we (behoudens de nader te bespreken uitzonde-

ring) een duidelijk afnemende uitscheiding van Na per etmaal. In sommige gevallen was deze afneming zo opvallend, dat de ritmische schommelingen per etmaal daardoor niet meer te zien waren. In enkele gevallen werd reeds van meet af aan de uitscheiding laag gevonden en bleef deze lage uitscheiding onveranderd.

Het blijkt dus dat hydratatie geen toeneming van de Na-uitscheiding tengevolge heeft. Bij de bespreking van de waterdiurese kwamen we al tot die conclusie. De dalende en in sommige gevallen zeer lage uitscheiding van Na moet wel berusten op het feit, dat het toegepaste ritmedieet zo streng zoutloos was.

Een voorbijgaande geringe toeneming van de Na-uitscheiding werd soms gezien op de 2e dag van het onderzoek (groep 2 no. 1, groep 3 no. 1, 7 en 8).

Vermoedelijk hangt dit verschijnsel samen met de overgang van de lopende en staande houding in de liggende houding (zie blz. 23). De vertraagde afgifte van water en zout door de nieren, die we reeds vastgesteld hebben bij de zwangere en met name bij de zwangere met toxemie, zou dan misschien de oorzaak kunnen zijn dat de hoogste uitscheiding van Na per etmaal soms pas gezien wordt op de 2e dag van het onderzoek.

Een toenemende Na-uitscheiding werd alleen waargenomen bij intra-uteriene vruchtdood of kort voor het spontaan beginnen van de baring. We zullen dit straks nader bespreken.

c. Het K-gehalte van het bloed.

Slechts in 1 geval vonden we een daling hiervan (groep 3 no. 3). In alle andere gevallen veranderde het K-gehalte van het bloed niet, of we namen een meer of minder sterke tendens tot stijgen waar. We vragen ons daarom af, of de genoemde daling wellicht berust op de foutenmarge die aan elke bepaling inhaerent is.

d. Het K-gehalte van de urine per etmaal.

Dit gehalte bleek geen enkele maal af te nemen. In alle onderzochte gevallen bleek het K-gehalte van de urine òf niet te veranderen òf toe te nemen.

Een voorbijgaande toeneming van de K-uitscheiding werd soms ook waargenomen op de 2e dag van het onderzoek (groep 1 no. 2, groep 2 no. 1 en groep 3 no. 1 en 6).

e. Het Cl-gehalte van het bloed.

In één geval vonden we een stijging hiervan (groep 3 no. 11). Deze stijging werd gevonden enige dagen na het sterven van het kind in utero.

In een ander geval (groep 3 no. 3) werd een tendens tot stijgen gevonden, welke echter mogelijk kan berusten op de foutenbron van de bepaling.

In alle overige gevallen bleef het Cl-gehalte van het bloed onveranderd of we zagen een meer of minder sterke daling. Deze daling bleek het sterkst uitgesproken te zijn bij ruime hydratatie, daarbij werd eenmaal zelfs een waarde gevonden van 93 m eq per l (groep 3 no. 6).

f. Het Cl-gehalte van de urine per etmaal.

Dit gehalte gedroeg zich doorgaans op dezelfde wijze als het Na-gehalte per etmaal. In enkele gevallen (groep 3 no. 5 en 6 (ruime hydratatie) en 9) gedroeg het Cl-gehalte zich evenwel iets meer overeenkomstig het K-gehalte.

Een voorbijgaande toeneming van de Cl-uitscheiding op de 2e dag kwam eveneens voor (groep 2 no. 1, groep 3 no. 1, 7 en 8).

B. Toediening van NH_4NO_3 , soms gecombineerd met ruime hydratatie.

a. Het Na-gehalte van het bloed.

Dit gehalte steeg nimmer. Wanneer niet ruim gehydrateerd werd, veranderde het Na-gehalte van het bloed niet veel, eenmaal werd een daling waargenomen (groep 3 no. 9).

Bij combinatie van ruime hydratatie en NH_4NO_3 werd evenwel steeds een Na-daling waargenomen (groep 2 no. 2 en groep 3 no. 6, 7 en 8). Het Na-gehalte kon bij deze combinatie tot extreem lage waarden dalen, waarbij zelfs eenmaal een gehalte van 121 m eq per l voorkwam (groep 3 no. 7).

b. Het K-gehalte van het bloed.

Dit veranderde doorgaans weinig. Eenmaal zagen we een daling, die de tendens tot stijgen van de voorafgegane hydratatie nivelleerde (groep 1 no. 1; vermoedelijk heeft deze verandering echter geen betekenis).

Bij combinatie van NH_4NO_3 en ruime hydratatie zagen we tweemaal een stijging van het K-gehalte (groep 3 no. 6 en 7).

c. Het Cl-gehalte van het bloed.

Dit daalde of veranderde niet, eenmaal kwam een stijging voor (groep 3 no. 8).

d. Het Na-, K- en Cl-gehalte van de urine per etmaal.

De uitscheiding van Na en Cl nam gewoonlijk sterk toe, die van K doorgaans wat minder sterk. De toeneming was echter niet progressief, maar toonde na bereiken van een hoogtepunt vaak al weer een tendens tot dalen. Wanneer geen NH_4NO_3 meer gegeven werd, ontstond steeds een meer of minder duidelijke compensatoire retentie. Deze compensatoire retentie betrof vooral het Na en het Cl, in mindere mate het K. Bovendien zagen we herhaaldelijk een vervlakken van het ritme.

Hieruit moet afgeleid worden dat de uitscheiding van deze electrolyten, onder invloed van NH_4NO_3 , naar verhouding 's nachts meer toeneemt dan overdag.

Samenvattend blijkt dus het volgende:

Bij de toxicose geeft hydratatie gecombineerd met streng zoutloos diët of gelijkblijven van het Na-gehalte van het bloed of een daling er van. Het Na-gehalte van de urine per etmaal blijft eveneens gelijk of het neemt af. Een toeneming van de Na-uitscheiding werd alleen gezien bij sterven van het kind of bij het begin van de barings.

Bij de normale zwangere en bij de zwangere met hypertensie ging hydratatie gepaard met dezelfde verschijnselen, maar daarnaast werd een enkele maal een stijging van het Na-gehalte van het bloed gezien.

Onder invloed van hydratatie ziet men meestal of geen verandering van het K-gehalte van het bloed of een stijging er van. Het K-gehalte van de urine per etmaal verandert daarbij niet of het neemt toe.

Het Cl-gehalte van bloed en urine gedraagt zich bij hydratatie meestal overeenkomstig het Na-gehalte, een enkele maal overeenkomstig het K-gehalte.

Bij toepassing van NH_4NO_3 neemt de uitscheiding van Na, K en Cl toe, maar na staken van de behandeling treedt een compensatoire retentie van deze electrolyten op, waardoor het oorspronkelijke effect te niet wordt gedaan. Het Na-gehalte en het Cl-gehalte van het bloed verandert daarbij niet of het daalt, het K-gehalte verandert weinig.

Welke betekenis moet men nu aan deze waarnemingen toekennen?

In de eerste plaats blijkt weer dat hydratatie geen verhoogde zoutuitscheiding geeft. Indien hydratatie al aanleiding tot klinische verbetering van de toxicose zou geven, kan die eventuele verbetering in geen geval het gevolg zijn van een verhoogde zoutuitscheiding.

In de tweede plaats zagen we herhaaldelijk een verlaagd Na-gehalte van het serum samengaan met een verminderde uitscheiding van Na. Op blz. 175 hebben we berekend, dat de uitscheiding van Na, hoe klein ook, in onze gevallen steeds groter was dan de opneming. Welnu dan behoeft het ons ook niet te verbazen, dat tengevolge hiervan vroeg of laat het Na-gehalte van het serum daalt. Voor het K-gehalte geldt precies de tegenovergestelde redenering. Een gezond mens neemt per dag met het voedsel 2-4 gram hiervan op. Via de zoutloze melk van het ritmedieet kregen de zwangeren per dag bijna 4 gram K. Dit zal bij die personen, die voordien weinig opnamen, wel leiden tot een stijging van het K-gehalte van het serum en bij gevolg tot een verhoogde uitscheiding van het K, wanneer de diurese behoorlijk is.

3. Hoe is het uitscheidingspatroon bij sterven van het kind?

Het is algemeen bekend dat bij de toxicose doorgaans de uitscheiding van water en zout toeneemt na de barings of na het sterven van het kind.

Bij vijf van onze vrouwen met toxicose stierf het kind. We zullen de uitscheiding van Na en Cl in deze gevallen kort bespreken.

Groep 3 no. 2.

De uitscheiding van Cl nam sterk toe en bleek al meer dan verdubbeld te zijn vóór het sterven van het kind.

Na de intra-uteriene vruchtdood ging deze toenemende uitscheiding nog even door, om daarna weer geleidelijk af te nemen, zodat na enige dagen de uitgangswaarde weer was bereikt.

De uitscheiding van Na gedroeg zich op dezelfde wijze als die van het Cl. De toenemende uitscheiding van Na vóór het sterven van het kind was opvallend, zij het ook iets minder spectaculair dan de toeneming van de Cl-uitscheiding.

Groep 4 no. 1.

De uitscheiding van Cl nam hier duidelijk en die van Na nam zeer sterk toe. Na de sterk verhoogde Na-uitscheiding zagen we een acute Na-retentie. Deze Na-retentie was echter het gevolg van braken, ernstige diarrhoe en transpireren. Direct nadat patiënte hiervan hersteld was, hebben we de zwangerschap afgebroken na een zwangerschapsduur van 34 weken. Het kind, dat 1960 gram woog, stierf vrijwel zeker tengevolge van intra-uteriene hypoxie.

Ook in dit geval zagen we dus een duidelijk toenemende uitscheiding van Na en Cl vóór het sterven van het kind.

Groep 4 no. 2.

De moeilijkheid is, dat we hier niet duidelijk hebben kunnen aangeven of het kind nog leefde bij opneming. Een verband tussen het sterven van het kind en de zoutuitscheiding was hier dus niet op te sporen.

Groep 4 no. 3.

Gedurende de eerste 24 uren nam de uitscheiding van Na en Cl sterk toe. Daarna ontstond in de eclamptische periode oligurie met retentie van Na en Cl. In die periode stierf het kind. De uitscheiding van Na en Cl nam daarna weer toe. Alhoewel we deze vrouw slechts kort hebben kunnen observeren vóór het sterven van het kind, is de toenemende uitscheiding van Na en Cl zonder ritme gedurende de eerste 24 uur wel zeer opvallend. Een dergelijk uitscheidingspatroon zagen we niet wanneer het kind in leven bleef. We menen dan ook te mogen aannemen dat weer de uitscheiding van Na en Cl toenam vóór het sterven van het kind.

Groep 3 no. 11.

In dit geval waren de verschijnselen van de toxemie al grotendeels verdwenen bij het begin van het onderzoek. Wel was opvallend dat

het kind zo bijzonder klein bleef en dat de uterus eer kleiner werd dan groter. Tijdens onze onderzoeksperiode stierf het kind. De uitscheiding van Na en Cl nam in dit geval niet toe vóór het sterven van het kind, maar ook niet daarna.

We zien dus dat bij 4 gevallen waarbij vrij scherp was aan te geven wanneer het kind stierf, 3 maal *de uitscheiding van Na en Cl opvallend toenam voor het sterven van het kind*. In het ene geval waarin het kind een soort vita minima leidde, bleef deze toenemende uitscheiding achterwege, zowel vóór, als na de intra-uteriene vruchtdood.

Daar de K-uitscheiding herhaaldelijk toenam wanneer het kind in leven bleef, hebben we aan een toenemende K-uitscheiding geen betekenis willen hechten.

Het kan haast niet anders, of de toenemende zoutuitscheiding vóór het sterven van het kind moet verband houden met de functie van de placenta. Wij vragen ons af, of in deze gevallen de uitwisseling van Na en Cl tussen moeder en kind op enigerlei wijze gestoord is. In het geval waarbij het kind een vita minima leidde, zou wellicht deze stoornis zich al voltrokken kunnen hebben vóór de periode van ons onderzoek.

Waarschijnlijker lijkt het ons echter, dat de verhoogde zoutuitscheiding het gevolg is van de verminderde produktie van hormonen door de placenta bij toxemie. In het bijzonder denken we hier aan de dalende spiegels van steroïde hormonen, met name van oestron en progesteron. Het verschijnsel toont ook overeenkomst met de gewichtsdeling en verhoogde zoutuitscheiding na het begin van de menstruatie.

Dit kan belangrijke consequenties voor de therapie met zich meebrengen. Een plotseling sterk toenemende uitscheiding van Na en Cl bij een vrouw, die streng zoutloos dieet houdt wegens toxemie, moet een alarmsignaal zijn tot het afbreken van de zwangerschap in het belang van het kind. Door middel van een sectio caesarea zal dan misschien het kind nog te redden zijn.

Indien de toenemende zoutuitscheiding vóór het sterven van het kind inderdaad het gevolg zou zijn van een verminderde of veranderde functie van de placenta, zou het zelfde verschijnsel ook kunnen voorkomen voor het spontane begin van de baring van een levend kind. Wij hebben dit onderzocht in die gevallen, waarin de baring spontaan begon tijdens onze periode van onderzoek.

4. Hoe is het uitscheidingspatroon voor het spontaan beginnen van de baring?

We zullen weer de gevallen afzonderlijk nagaan.

Groep 2 no. 3.

Hier zien we kort vóór de baring de Na-uitscheiding iets toenemen.

Groep 3 no. 1.

De uitscheiding van Na en Cl neemt kort vóór de baring toe. Helaas waren we hier ook juist begonnen met de toediening van NH_4NO_3 . Hoewel dit middel slechts kort gegeven werd, zou de verhoogde uitscheiding van Na en Cl hier op kunnen berusten.

Groep 3 no. 4.

Zowel het Na als het Cl wordt vóór de baring verhoogd uitgescheiden. Deze duidelijk verhoogde uitscheiding vonden we op de 3e dag van het onderzoek.

We hebben al vermeld dat we soms op de 2e dag van het onderzoek een iets verhoogde uitscheiding van Na en Cl vonden. Hoewel we in geen enkel ander geval een verhoogde uitscheiding op de 3e dag vonden, zou het theoretisch mogelijk zijn, dat we hier te maken hebben met een vertraging van een verschijnsel dat anders op de 2e dag kan worden waargenomen. In dat geval zou de verhoogde uitscheiding van Na en Cl vóór de baring een toevallige samenloop van omstandigheden zijn.

Groep 3 no. 5.

Deze vrouw is 2 dagen na het einde van het onderzoek bevallen. De uitscheiding van Na nam niet toe, de uitscheiding van Cl nam iets toe. Dit laatste kan echter ook het gevolg zijn van de ruimere hydratatie.

Groep 3 no. 9.

Hier zagen we geen toegenomen uitscheiding van Na en Cl voor de baring. Echter begon de baring hier juist nadat het NH_4NO_3 was weggelaten. Mogelijk is dus hier het verschijnsel uitgebleven tengevolge van de enorme compensatoire retentie van Na en Cl in aansluiting aan het staken van de NH_4NO_3 -toediening.

Het maakt dus inderdaad de indruk dat in sommige gevallen de uitscheiding van Na en Cl voor de baring iets toeneemt. Deze toeneming is echter niet zo uitgesproken als voor het intra-uteriene sterven van het kind het geval kan zijn.

5. Vanzelfsprekend hebben we onderzocht of er een relatie was tussen het uitscheidingspatroon van Na en Cl vóór het sterven van het kind en vóór het begin van de baring, en de placentacoëfficiënt. We hebben dienaangaande geen enkele relatie gevonden. Bij sterven van het kind varieerde de placentacoëfficiënt van 0,12-0,28, bij spontaan begin van de partus tijdens het onderzoek van 0,11-0,15.

6. *Hoe is het gedrag van het ureum- en het urinezuurgehalte van het bloedserum tijdens ons onderzoek?*

Bij alle zwangeren van groep 1, 2 en 3 werd het ureumgehalte en

het urinezuurgehalte van het serum bepaald bij het begin van het onderzoek. De resultaten waren als volgt:

a. Het ureumgehalte:

Groep 1: 15-30 mgr%. Groep 2: 20-33 mgr%. Groep 3: 16-42 mgr%. (in groep 3 werd slechts eenmaal 42 mgr% gevonden, de overige gevallen kwamen niet boven 33 mgr%).

Hieruit ziet men, *dat het ureumgehalte van het serum bij normale zwangeren en bij zwangeren met toxemie niet verschilt.*

b. Het urinezuurgehalte:

Groep 1: 2,5-6,1 mgr%. Groep 2: 6,5-8,3 mgr%. Groep 3: 6,1-13,2 mgr%.

Hieruit ziet men, dat het urinezuurgehalte van het serum bij normale zwangeren en bij zwangeren met toxemie wel verschilt. *Bij normale zwangeren werd het urinezuurgehalte niet boven 6 mgr% gevonden; bij de zwangeren met toxemie en bij de zwangeren met hypertensie werd dit gehalte steeds boven 6 mgr% gevonden.*

In de meeste gevallen bleek tijdens de onderzoeksperiode het ureumgehalte van het bloed meer of minder toe te nemen. Dit behoeft ons niet te verbazen. De vrouwen kregen via de melk van het ritmedieet ongeveer 80 gram eiwit per dag. Indien zij in de periode die aan het onderzoek voorafging (waarvan we weinig weten) een eiwitarme voeding consumeerden, zou de verhoogde eiwitopneming tijdens ons onderzoek zeker aansprakelijk kunnen zijn voor het stijgen van het ureumgehalte.

Het gewoonlijk dalen van het urinezuurgehalte van het bloed tijdens de onderzoeksperiode zou men op het eerste gezicht wellicht kunnen opvatten als een teken van verbetering van de toxemie. Toch komt het ons voor dat dit niet het geval behoeft te zijn. Daar het ritmedieet stellig armer was aan purinebasen dan het dieet dat de vrouwen voorheen gebruikten, zou de daling van het urinezuurgehalte van het bloed daar wel aan toegeschreven kunnen worden.

Aangezien wij geen nauwkeurige gegevens hebben omtrent de voedingsgewoonten van de vrouwen gedurende de tijd vóór de onderzoeksperiode, mogen wij ook geen klinische betekenis toekennen aan de stijging of daling van het ureum- en het urinezuurgehalte in het bloed tijdens onze observatieperiode.

7. Geeft hydratatie en toediening van NH_4NO_3 inderdaad klinische verbetering?

Om deze vraag te beantwoorden hebben we het volgende nagegaan:

a. daalt de bloeddruk?

b. neemt de albuminurie af?

c. verdwijnen de oedemen?

d. daalt het lichaamsgewicht?

e. neemt het totale eiwitgehalte van het bloedserum toe?

f. verandert het bloedvolume, aangenomen dat dit weerspiegeld wordt door het Hb-gehalte?

ad. a. In het algemeen bleek de bloeddruk weinig te veranderen. In enkele gevallen daalde de tensie iets, maar in enkele andere gevallen zagen we een lichte stijging.

ad. b. Het is te begrijpen dat de concentratie van het uitgescheiden eiwit afneemt, wanneer de diurese toeneemt. Van klinische verbetering mag men echter alleen spreken, wanneer de totale uitscheiding van eiwit per etmaal afneemt. Dit laatste was slechts enkele malen duidelijk het geval (groep 3 no. 4 en 10, groep 4 no. 2). In andere gevallen veranderde de albuminurie weinig of nam de totale uitscheiding van eiwit zelfs toe (groep 3 no. 1, 2 en 9).

ad. c. Zonder uitzondering bleken de pretibiale oedemen binnen enkele dagen geheel of nagenoeg geheel te verdwijnen. Dit werd vastgesteld op de gebruikelijke wijze: terwijl bij de aanvang van de observatieperiode vaak duidelijk „putten” in de huid te drukken waren, bleek dit later niet meer mogelijk te zijn.

ad. d. Gezien het verdwijnen van de zichtbare oedemen zou men verwachten, dat steeds het lichaamsgewicht afnam. Dit bleek evenwel geen regel te zijn. Inderdaad nam in een aantal gevallen het gewicht af, maar herhaaldelijk veranderde er niets en soms steeg het gewicht zelfs. Het maakt daarom de indruk, dat het oedeem toch niet in alle gevallen verdwijnt. Misschien is het wel mogelijk, dat mede onder invloed van de bedrust het oedeemvocht zich meer gelijkmatig over het lichaam verdeelt, zo dat het niet meer pretibiaal aantoonbaar is.

ad. e. Het totale eiwitgehalte van het bloedserum bleek niet te veranderen, wel namen we een tijdelijke, maar kortdurende, daling waar bij de waterbelastingproef.

ad. f. Het Hb-gehalte veranderde in het merendeel van de gevallen niet, of het steeg. Stijging van het Hb-gehalte ging doorgaans samen met daling van het lichaamsgewicht en toeneming van de diurese. Het samengaan van deze verschijnselen geeft klinisch de indruk dat het bloedvolume en het extracellulaire vocht afneemt.

Dat daling van het Hb-gehalte bij ons onderzoek inderdaad vergroting van het bloedvolume aangeeft, hebben we op de volgende wijze aannemelijk gemaakt. In enige gevallen (groep 1 no. 2, groep 2 no. 1 en 5, groep 3 no. 1, 6, 7, 8, 9) hebben we het Hb-gehalte bepaald vóór de waterbelasting en 1-2 uur na water drinken. Steeds bleek na water drinken het Hb-gehalte gedaald. Ongeveer een dag later, wanneer het water geëlimineerd was, bleek het Hb-gehalte weer gestegen tot de uitgangswaarde.

Hydratie en toediening van NH_4NO_3 gaven dus in onze proefopstelling geen noemenswaardige verandering van de bloeddruk, soms een verminderde uitscheiding van eiwit, doch wel herhaaldelijk een afnemning van oedeem, lichaamsgewicht en bloedvolume.

Men ziet dus dat met deze therapie het ideaal nog geenszins bereikt is en dat de klinische resultaten matig zijn.

Het is geenszins uitgesloten dat de waarde van hydratie en die van NH_4NO_3 voor de therapie van de toxemie nog geringer is. Immers het feit, dat het dieet zo streng zoutloos was en dat bedrust werd toegepast, zou op zich zelf al (zonder hydratie en zonder NH_4NO_3) de oorzaak kunnen zijn van de waargenomen klinische verbetering.

8. Komt de aanwezigheid en de ernst van de toxicose tot uiting in de uitscheiding van Na?

Herhaaldelijk wordt er op gewezen, dat de zwangere en meer in het bijzonder de zwangere met toxemie, opgenomen zout retineert. Uitgaande van dit algemeen bekende feit hebben we nagegaan in hoeverre dit bij ons materiaal het geval was.

De opneming van Na met het voedsel berekenden wij aldus:

Per etmaal dronken de vrouwen 2400 cc zoutarme melk. Deze melk bevatte volgens de analyse van de zuivelfabriek gemiddeld slechts 0,005% Na. Via de melk bedroeg de gemiddelde opneming van Na per etmaal dus 120 mgr. De meeste vrouwen gebruikten van de bicsuits met zoutloze boter doorgaans weinig, zodat het op deze wijze opgenomen Na ook wel zeer gering geweest zal zijn. Wanneer we de totale opneming van Na per etmaal dus op ongeveer 200 mgr stellen, zal dit de werkelijkheid vermoedelijk tamelijk goed benaderen.

Vervolgens gaan we er van uit, dat de uitscheiding van Na bij onze patiënten in hoofdzaak plaats had met de urine. Daar het atoomgewicht van Na 23 bedraagt, moet men de totale uitscheiding per etmaal uitgedrukt in milli-equivalenten, vermenigvuldigen met 23 om het aantal milligrammen uit te drukken.

Eenvoudiger is het echter de dagelijkse opneming van ongeveer 200 mgr Na identiek te stellen met 10 milli-equivalent. De opneming van Na met het voedsel en de uitscheiding met de urine zijn dan zonder meer vergelijkbaar. Wat bleek nu hierbij? De uitscheiding van Na was steeds groter dan de opneming, in de meeste gevallen bedroeg de uitscheiding zelfs een veelvoud van de opneming. Met andere woorden, in alle onderzochte gevallen was gedurende de gehele observatietijd de Na-balans negatief. Het verschil tussen opneming en uitscheiding werd evenwel geleidelijk kleiner.

Het zou echter mogelijk kunnen zijn, dat de uitscheiding van Na bij de normale zwangerschap en bij de toxemie toch nog onderling verschilde. Om dit na te gaan hebben we enkele „vaste punten” van de

verschillende gevallen onderling vergeleken. Dit komt in de volgende tabel tot uiting. De getallen in de 1e kolom betekenen de totale uitscheiding van Na gedurende het 3e etmaal van ons onderzoek. Zoals bekend, was in alle gevallen de proefopstelling gedurende de eerste 3 dagen constant. In de 2e kolom wordt aangegeven hoe groot de laagste uitscheiding van Na per etmaal was, voor begonnen werd met NH_4NO_3 of voor de baring begon, of voor het onderzoek om een andere reden beëindigd werd. In de 3e kolom wordt vermeld op welke dag deze laagste uitscheiding bereikt werd. In de 4e kolom wordt het lichaamsgewicht van de vrouw aangegeven zoals dit gevonden werd op de in de 3e kolom vermelde dag.

Groep en geval	Uitscheiding van Na op de 3e dag in m eq	Laagste uitscheiding van Na	Dag	Gewicht in kg
Groep 1, no. 1	52,5	50,4	4	84,5
no. 2	70,8	30,3	7	71
no. 3	20,1	18,0	1	64
Groep 2, no. 1	90,0	55,8	5	67
no. 2	11,4	11,4	3	96,5
no. 3	13,2	13,2	3	67,5
no. 4	59,7	36,3	6	79,5
no. 5	56,1	12,9	9	58
Groep 3, no. 1	42,0	25,8	5	71
no. 2	108,3 ¹	—	—	64
no. 3	16,2	14,1	4	74
no. 4	155,7	—	—	89
no. 5	64,5	42,3	7	71
no. 6	42,0	34,5	7	77
no. 7	157,3	41,7	8	73
no. 8	41,4	33,0	6	78
no. 9	33,3	33,3	3	74
no. 10	60,3	33,3	5	81,5
no. 11	25,8	9,6	6	70,5

¹ Na het sterven van het kind in utero.

Wat blijkt nu uit deze getallen?

Allereerst valt het op dat de uitscheiding van Na na 3 dagen zeer sterk individueel verschilt, ondanks het feit, dat de vrouwen onder dezelfde omstandigheden verkeerden en hetzelfde zoutloze dieet kregen. Deze individuele variaties zijn bij alle onderzochte groepen dermate groot, dat het onmogelijk is een verband te zien tussen de uitscheiding van Na en de aanwezigheid van toxemie. Stellig houdt de grootte van de Na-uitscheiding op de 3e dag van ons onderzoek nog ten nauwste verband met het zoutgebruik in de periode die aan het onderzoek voorafging. Gedurende deze periode werd weliswaar

aan alle vrouwen een zoutloos dieet voorgeschreven, maar de ervaring leert nu eenmaal dat de meeste zich hier niet aan kunnen houden. Alleen in die gevallen waarin het zoutloze dieet onder strenge (klinische) controle werd gehouden gedurende weken voorafgaande aan ons onderzoek, werd steeds een zeer lage uitscheiding gevonden.

Wanneer men dus op betrouwbare wijze de Na-uitscheiding bij zwangeren wil vergelijken, is het niet voldoende wanneer men hen enkele dagen vooraf een constant dieet geeft. Dit laatste zal tenminste gedurende een week noodzakelijk zijn. In overeenstemming hiermee vonden wij de variaties van de laagste uitscheiding, enige dagen later, minder opvallend uiteen lopen. Ook nu vonden we geen verschil tussen de normale zwangeren en de zwangeren met toxemie.

Uit ons onderzoek lijkt dus naar voren te komen, dat bij toepassing van zoutloos dieet de uitscheiding van Na bij de gezonde zwangere en bij de zwangere met toxemie niet verschilt. Bij beide groepen is de uitscheiding aanvankelijk veel groter dan de opneming, maar het verschil wordt gaandeweg kleiner. Tot definitieve conclusies zou men alleen kunnen komen, wanneer men een aantal gezonde zwangeren met een bepaald gewicht zou kunnen vergelijken met zwangeren met toxemie van hetzelfde gewicht en dezelfde zwangerschapsduur onder gelijkwaardige omstandigheden. Bij beide groepen zou eerst geruime tijd het dieet constant moeten zijn en met name evenveel Na moeten bevatten. Daarna zouden beide groepen een zelfde zout-arm dieet moeten krijgen. Pas dan zou een vergelijking van de zout-uitscheiding bij de normale zwangerschap en bij de toxemie waarde hebben. Bij mijn weten is een dergelijk onderzoek nooit verricht en ook praktisch onuitvoerbaar. Toch kunnen we wel vermoeden wat het resultaat zou zijn. In de eerste plaats weten we dat een bepaalde hoeveelheid opgenomen keukenzout bij een zwangere met toxemie trager wordt uitgescheiden dan bij een gezonde zwangere (zie blz. 58). Zo lang echter beide groepen vrouwen dagelijks een constante normale hoeveelheid zout gebruiken, zal er vermoedelijk weinig verschil te zien zijn in de totale uitscheiding per etmaal. Wanneer echter daarna beide groepen overgaan op een zoutloos dieet van dezelfde samenstelling, zal het verschil wel voor de dag komen. Er zal dan een nieuw evenwicht ontstaan tussen opneming en uitscheiding bij een veel lagere zoutuitscheiding. Vermoedelijk zal dit evenwicht bij de gezonde zwangere eerder bereikt worden dan bij de zwangere met toxemie, maar zal de totale hoeveelheid uigescheiden zout gedurende een lange observatieperiode in beide groepen wel dezelfde zijn.

Hoewel ons onderzoek zeker niet in alle opzichten aan de boven-gestelde eisen voldoet en de observatieperiode te kort is, kan men zich toch enigszins een indruk vormen door de uitscheiding van Na bij enkele gezonde zwangeren te vergelijken met die bij zwangeren met toxemie die ongeveer hetzelfde lichaamsgewicht hebben. Zo

komen de getallen van groep 1 no. 1 en van groep 3 no. 10 enigszins overeen, die van groep 1 no. 2 en van groep 3 no. 5 nog iets meer. *Op grond van theoretische overwegingen en op grond van onze eigen waarnemingen concluderen wij dat de totale uitscheiding van Na gedurende een enigszins langere periode (dagen tot weken), bij gezonde zwangeren en bij zwangeren met toxemie niet essentieel verschilt. Om deze reden moet het zinloos geacht worden bij de behandeling van de toxicose een verhoogde zoutuitscheiding te willen forceren, wanneer men de zwangerschap laat voortbestaan.* Bovendien zal een periode van verhoogde zoutuitscheiding toch gevolgd worden door een periode van compensatoire retentie. Wij zagen dit duidelijk bij de toepassing van NH_4NO_3 . Toepassing van zoutloos dieet gaat eveneens bijna altijd gepaard met een tijdelijke verbetering van de toxicose, maar men ziet dat daarna de toestand (op zijn gunstigst) stationair blijft of weer verergert. Iets anders is het, wanneer men het plan heeft om terstond na opwekken van een verhoogde zoutuitscheiding de zwangerschap af te breken. Ongetwijfeld is het dan juist om bij ernstige toxicosen te beginnen met een poging de uitscheiding van zout te versnellen. Men zal daardoor immers kunnen bereiken, dat de oedemen sneller afnemen dan anders het geval geweest zou zijn en dat de vrouw vlugger in een betere conditie komt, waarbij afbreken van de zwangerschap minder risico meebrengt.

9. Kan de door ons toegepaste behandeling de vrouw ook schade berokkenen?

Ja, zeer zeker! Wij hebben de volgende bezwaren ondervonden:

a. We hebben reeds vermeld dat we zowel bij hydratatie als bij toepassing van NH_4NO_3 waarnamen, dat het Na-gehalte van het bloedserum daalde. We merkten daarbij op dat deze daling, althans bij hydratatie, wellicht alleen veroorzaakt werd door het streng zoutloze dieet. Vervolgens hebben we vastgesteld dat bij dit dieet de Na-balans steeds negatief was. Zelfs al was de uitscheiding van Na nog zo gering, dan was nog de uitscheiding groter dan de opname. Het is te begrijpen dat dit op den duur *hyponatriaemie* tengevolge heeft. En het behoeft ons ook niet te verbazen dat de *hyponatriaemie* zich nog opvallender manifesteert, wanneer bovendien vergroting van de zoutuitscheiding door middel van NH_4NO_3 geforceerd wordt. Herhaaldelijk bleek ons, dat de vrouwen bij of tengevolge van het lage Na-gehalte van het serum geen hinder ondervonden. Een aantal vrouwen begon echter korter of langer nadat we de *hyponatriaemie* hadden vastgesteld te braken. Het ritmedieet kon dan niet langer toegepast worden en we waren gedwongen de patiënt zout toe te dienen, soms per os, soms zelfs intraveneus. Het viel ons daarbij op, dat gebrek aan zout geen noemenswaardige verbetering van de toxicose te weeg bracht en dat toediening van zout geen verergering gaf.

Men ziet hieruit, dat het niet alleen zinloos is om de zwangere met een

toxemie langdurig zout te onttrekken, maar dat men haar er ook beslist kwaad mee kan doen.

b. Bij 3 gevallen van eclampsie ontstond tweemaal een anurie (groep 4 no. 3 en 4). In beide gevallen werd ruime hydratatie toegepast door middel van een oplossing van 5% glucose in water intraveneus. De anurie herstelde echter niet spoedig en duurde zelfs 33 uur in geval 4 van groep 4. Wanneer in die anurische periode veel water gegeven wordt, is de kans groot dat de oedemen toenemen, dat de circulatie overbelast wordt en dat de patiënt aan longoedeem sterft. Gelukkig ontstond in onze gevallen geen longoedeem, maar wel nam het algemeen oedeem zo toe, dat we later gedwongen waren vochtonthouding toe te passen.

Nu we uit ons onderzoek weten dat bij toxemie de uitscheiding van water ernstig vertraagd is, mogen we wel aannemen, dat deze vertraging bij eclampsie een maximum bereikt. Het is daarom onjuist een eclamptica veel water te geven. Daarnaast is deze behandeling, nog afgezien van de kans op longoedeem, bepaald nadelig omdat de oedemen toenemen. De toeneming van het oedeem zal misschien gepaard gaan met een toenemend oedeem van de nierschors, waardoor mogelijk de periode van anurie nog langer wordt.

c. Twee van de drie gevallen van eclampsie werden in de kliniek opgenomen terwijl er nog geen eclampsie was. Met andere woorden, zij zagen tweemaal een geval van pre-eclampsie opvallend verergeren (groep 4 no. 2 en 3).

In het eerste geval (groep 4 no. 2) werd de vrouw al bijna een dag, in het tweede geval (groep 4 no. 3) al bijna twee dagen klinisch behandeld, toen de eerste convulsies ontstonden. In beide gevallen werd het ritmedieet al ongeveer een dag toegepast, waarbij de urineproductie en de zoutuitscheiding zeer behoorlijk waren. De urineproductie bedroeg die dag bij beide patiënten ongeveer 2000 cc bij een vocht-opneming van 2800 cc. De uitscheiding van Na was daarbij 14-16 maal zo groot als de opneming en bedroeg ongeveer 3,5 gram. We zien dus hier al weer *dat zoutverlies niet samengaat met verbetering van de toxicose, ja zelfs dat zoutverlies soms samengaat met aanzienlijke verergering!*

Het feit dat in beide gevallen eclampsie ontstond nadat de vrouwen 1-2 dagen het ritmedieet gehouden hadden, zonder enige andere therapie, doet ons vermoeden, dat dit dieet de ziekte verergerd heeft. Wanneer immers na 1-2 dagen klinische behandeling nog eclampsie ontstaat, maakt het de indruk dat men met de toegepaste behandeling te kort geschoten is. Indien dat het geval is, kan het haast niet anders of de toegediende zoutarme melk moet schadelijk geweest zijn. Deze melk bevat gemiddeld 50 mgr Na en 1600 mgr K per liter, terwijl de gewone koemelk gemiddeld 580 mgr Na en 1410 mgr K per liter bevat. Het vetgehalte van de zoutarme melk bedraagt 3%, tegen 2,5% van

de gestandaardiseerde koemelk. (De overige samenstelling van de zout-arme melk wijkt weinig af van die van normale koemelk).

Op drie verschillende wijzen zou de toegediende melk schadelijk kunnen zijn:

1. De totale hoeveelheid gedronken vocht zou te groot geweest kunnen zijn. De ruime diurese maakt dit echter minder waarschijnlijk.
2. Bepaalde noodzakelijke nutriënten zouden niet toegediend kunnen worden, bij een reeds bestaand gebrek er aan. Hiertegen pleit dat in beide gevallen verbetering intrad, toen de vrouwen niets meer per os of intraveneus opnamen.
3. Bepaalde bestanddelen van de melk zouden schadelijk kunnen zijn. Als zodanig zouden volgens THEOBALD in aanmerking kunnen komen het eiwit, het vet, het K, of een gestoord evenwicht tussen Ca en Mg. Inderdaad kregen de vrouwen via de melk van het ritmedieet dagelijks vrij veel vet en K.

Natuurlijk zouden ook de factoren 1 en 3 gezamenlijk „de druppel kunnen vormen, die de emmer deed overlopen”.

Uit alles wat we nu besproken hebben blijkt wel, dat de betekenis van het zout bij de toxicose sterk overschat wordt.

Toediening van zout aan zwangeren doet slechts in een deel van de gevallen toxicose ontstaan of verergeren (zie blz. 57). Volgens ROBINSON zou toediening van zout zelfs de toxicose tegengaan! Deze laatste opvatting delen wij echter niet. Onttrekking van zout geeft geen of hoogstens een tijdelijke verbetering van de toxicose.

Samenvattend kunnen we vaststellen, dat het zout waarschijnlijk alleen indirect bij de toxicose betrokken is en zeker niet die centrale plaats inneemt, die men er doorgaans aan toekent.

Uit dit laatste mag evenwel niet geconcludeerd worden dat zwangeren met toxemie dus ongelimiteerd zout kunnen gebruiken. Evenals men patiënten met een insufficiënt hart niet blootstelt aan overmatige inspanning, mag men zwangeren met toxemie niet te veel zout geven; maar dat impliceert niet, dat men tot het uiterste zout aan het lichaam moet onthouden.

5. ENKELE SUGGESTIES BIJ DE BEHANDELING VAN DE TOXEMIE

a. Lichte en ernstige pre-eclampsie.

Zout:

Ongetwijfeld heeft men met het zoutloze dieet een machtig wapen in de strijd tegen de toxicose. Dit wordt zo allerwege beseft, dat de toevlucht tot dit wapen maar al te gemakkelijk genomen wordt. Daar de

betekenis van het zoutloze dieet vooral groot gebleken is bij de preventie van de toxicose, wordt dit dieet herhaaldelijk kritiekloos voorgeschreven. Bovendien is het geenszins zeker dat het gunstige effect berust op het lage zoutgehalte van het voedsel. Daar de meeste zoutloze diëten ook vetarm zijn en vaak niet te veel eiwit bevatten, zou het effect kunnen samenhangen met een veranderde opnemng van vet en eiwit. Daarnaast neemt doorgaans de eetlust bij gebruik van zoutloos dieet af, waardoor ook de kans op overvoeding afneemt. Verschillende toxicose bevorderende factoren worden dus kleiner. Behalve bij de preventie, wordt het zoutloze dieet ook met succes toegepast bij de behandeling van de toxemie. Daarbij profiteren we er herhaaldelijk van dat de toxemie pas in de laatste zwangerschapsweken manifest wordt en dat de baring bij de toxemie vaak voor de berekende datum plaats heeft. De tijdelijke verbetering bij de toepassing van het zoutloze dieet wordt dan op de voet gevolgd door de baring en het kraambed. Daardoor lijkt het succes van het zoutloze dieet groter dan het in werkelijkheid is. Hiermee is in overeenstemming het feit, dat men zelden een blijvend succes ziet wanneer het zoutloze dieet gebruikt wordt bij een toxicose die al vroeg begint in het derde, of in het tweede trimester van de zwangerschap. Toegegeven zij echter, dat het al een belangrijke winst is wanneer in deze gevallen het proces niet verergert. Wanneer men in de gevallen van langdurig bestaande toxicose steeds strenge zoutbeperking toepast, is het evenwel geboden te controleren of er geen ernstige hyponatriaemie ontstaat en men zal geen diuretica mogen gebruiken om de zoutuitscheiding te doen toenemen (zie blz. 178).

Water:

In het algemeen is het raadzaam de zwangere met een toxemie niet te weinig te laten drinken, daar concentratie van de urine bij oligurie veel werk van de nieren vraagt, die men juist wil ontzien. Omgekeerd is het ook zinloos om erg veel te laten drinken, omdat dan in hoofdzaak de wateruitscheiding toeneemt en er dus veel urine van geringe concentratie geproduceerd wordt. Het beste is daarom zo veel vocht toe te dienen, dat de urineproductie per etmaal 1500-2000 cc bedraagt. Dit is het gemakkelijkste te bereiken, door de vrouw naast hetgeen zij reeds drinkt bij het zoutloze dieet, overdag elke paar uur 100-200 cc water te laten drinken. Wij geven hier de voorkeur aan boven de toepassing van „alleen vocht” gedurende enkele dagen achtereen, en wel om twee redenen:

In de eerste plaats is bij toepassing van het „vochtdieet” de kans groot, dat de vrouw te weinig drinkt. Dit zal des te eerder het geval zijn, wanneer zij het advies krijgt thuis te rusten zonder dat zij daarbij regelmatig aangezet wordt om te drinken. In de tweede plaats kan het „vochtdieet” niet langer dan enkele dagen achtereen worden volgehouden.

Bloeddrukverlaging?

De tegenwoordig veel gestelde vraag of men de zwangere met een toxemie zal behandelen met een van de moderne geneesmiddelen die bloeddrukverlaging veroorzaken, zouden we in het kort als volgt willen beantwoorden.

Een dergelijk geneesmiddel zal aan vele (hier niet te bespreken) eisen moeten voldoen, wil toepassing bij zwangeren verantwoord zijn. Aangenomen dat we een middel hebben dat aan onze eisen voldoet, zal toepassing er van weinig zin hebben, wanneer de baring op korte termijn verwacht kan worden. Naarmate de toxicose zich echter vroeger in de zwangerschap openbaart, de bloeddruk hoger is en de baring (ook wanneer wij de zwangerschap enkele weken voor de verwachte datum willen afbreken) vermoedelijk langer op zich zal laten wachten, zal behandeling met een dergelijk geneesmiddel meer geïndiceerd zijn. Het is echter raadzaam, deze behandeling niet ambulant toe te passen. Een argument voor de toepassing van bepaalde van deze middelen vormt immers het feit, dat wel aangenomen wordt, dat de doorstroming van de intervillieuze ruimte er mee verbetert. Bedrust gaat zeker gepaard met verbetering van de bloedvoorziening van de intervillieuze ruimte. Deze maatregel mag daarom beslist niet verzuimd worden bij alle min of meer ernstige vormen van toxemie. THEOBALD meent dat bedrust een van de eerste therapeutische maatregelen behoort te zijn, ook bij beginnende gevallen.

Diuretica?

Moet men zwangeren met toxemie behandelen met diuretica?

Ook hier moet weer opgemerkt worden dat deze geneesmiddelen aan vele eisen moeten voldoen, wil toepassing bij zwangeren met toxemie verantwoord zijn. Daarnaast hebben we reeds vastgesteld dat het zinloos is op deze wijze zout aan het lichaam te willen onttrekken, wanneer de baring niet zeer spoedig te verwachten is. Alleen wanneer de toxicose zich manifesteert aan het einde van de zwangerschap en er van te voren geen of slechts korte tijd zoutloos dieet werd gehouden, heeft het zin om naast zoutloos dieet en bedrust gedurende enkele dagen een geschikt diureticum toe te passen; tenminste wanneer men van plan is uiterlijk na enkele dagen de zwangerschap af te breken.

Afbreken van de zwangerschap?

Herhaaldelijk is bij onze bespreking gebleken, dat we niet bij machte zijn één duidelijk geval van toxemie afdoende te genezen, zolang het kind nog in utero leeft. We weten allen dat de toxemie een van de belangrijkste oorzaken vormt voor het sterven van het kind in utero. En sommigen menen ook, dat naarmate de toxicose langer bestaat, de kans groter wordt op blijvende nierbeschadiging en hypertensie bij de moeder. Al deze factoren hebben ons er van doordrongen, dat we in het

algemeen bij de ernstige en bij de lang bestaande gevallen liever niet het natuurlijke einde van de zwangerschap moeten afwachten. Terwille van het kind zullen we de zwangerschap bij voorkeur alleen dan afbreken, wanneer de kansen op intra-uteriene vruchtdood groot lijken en die op neonatale sterfte klein, of althans belangrijk kleiner dan die op intra-uteriene vruchtdood. Het enigszins bij benadering bepalen van dit moment is een van de grootste moeilijkheden waarvoor de verloskundige zich gesteld ziet. Gelukkig doet dit probleem zich echter niet voor bij elke zwangere met toxemie. In navolging van v. d. Loo laten we ons bij onze overwegingen in deze gevallen leiden door de grootte van het kind: wanneer we afbreken van de zwangerschap overwegen, vormt het feit dat het kind klein is een argument te meer om deze behandeling toe te passen.

LENTERS laat zich in deze gevallen leiden door de oestrioluitscheiding in de urine. Wanneer deze uitscheiding plotseling duidelijk afneemt, is volgens hem het kind in levensgevaar. De oestriolbepaling is echter voorlopig nog voor de meeste laboratoria onuitvoerbaar, zodat de methode in de praktijk wel op te grote bezwaren zal stuiten. Daarnaast betwijfelen we de waarde van de methode, omdat de verminderde oestrioluitscheiding niet impliceert dat de produktie van oestrogene stoffen door de placenta verminderd is. Uit ons onderzoek is nu waarschijnlijk geworden dat nog een ander diagnosticum houvast biedt. Wanneer bij toepassing van een zoutarm dieet met een constant zoutgehalte de uitscheiding van Na en Cl in de urine per etmaal duidelijk toeneemt, is het kind in levensgevaar. Door middel van een snel uitgevoerde sectio caesarea is het dan misschien nog te redden.

b. Eclampsie.

Het eerste probleem bij de eclamptica is haar zo snel en zo goed mogelijk in een conditie te brengen waarbij de convulsies ophouden, het bewustzijn terugkeert en de eventuele anurie of oligurie plaats maakt voor een ruime diurese. Wanneer intussen de baring nog niet begonnen is, komt daarna pas het probleem aan de orde, hoe de vrouw verder behandeld moet worden en of de zwangerschap afgebroken dient te worden.

Nu gebleken is dat de uitscheiding van water bij de toxemie zeer sterk vertraagd is, is het zonder meer duidelijk dat men de eclamptica niet in korte tijd veel water hoeft te geven in de hoop de oligurie snel op te heffen. Op blz. 179 vermeldde we reeds dat van deze behandeling eerder verergering dan verbetering te verwachten is.

Hiermee is echter geenszins gezegd dat we dan maar weinig water moeten geven! De eclamptica zal, zeker in een warm jaargetijde, spoedig ernstig gebrek lijden aan water, omdat ze geen water opneemt en soms wel veel verliest. Wij moeten haar dus in elk geval zoveel water geven dat zij niet te kort komt, want wanneer dat het geval is, zal de oligurie

nog erger worden en zal er nog meer van haar nieren worden gevergd. Daarnaast zouden we graag in korte tijd veel zout uit het lichaam willen verwijderen, met de bedoeling de oedemen te doen afnemen en aldus de algemene toestand tijdelijk te verbeteren. We hebben echter al opgemerkt, dat het onmogelijk is door middel van water per os of intraveneus een enigszins belangrijke hoeveelheid zout uit het lichaam te verwijderen. Wanneer we dus de vrouw met eclampsie zo snel mogelijk in een betere conditie willen brengen, zullen we andere methoden moeten toepassen. Hiervan willen we er twee suggereren.

1. We geven de vrouw een oplossing van hypertonische glucose intraveneus in betrekkelijk korte tijd, desnoods enkele malen per dag. De hypertonische oplossing trekt tijdelijk vocht uit de weefsels in de bloedbaan, waardoor het bloedvolume toeneemt. Hierop volgt een verhoogde uitscheiding van water en zout door de nieren, wanneer tenminste de nieren daartoe in staat zijn. We bereiken dus verlies van water, waar we niet zo zeer naar streven en verlies van zout, dat we wel beogen. Een eventueel gebrek aan water kunnen we daarna aanvullen door een isotonische oplossing van glucose in water intraveneus te geven.

Deze methode die we nog niet toegepast hebben, heeft als bezwaar dat intraveneus toedienen van vloeistoffen bij vrouwen met eclampsie vaak zeer lastig is door de onrust en door het oedeem (waardoor de vaten moeilijk te punteren zijn).

2. Gemakkelijker is daarom de methode waarbij men de vrouw via de neus een sonde in de maag legt. Door deze sonde kan de vrouw elke paar uur water krijgen om haar balans in evenwicht te houden. Daarbij kunnen we haar regelmatig NH_4Cl of een ander diureticum in de maag brengen, teneinde daardoor de uitscheiding van Na enige tijd te vergroten. Deze methode hebben we eenmaal toegepast (blz. 155).

Bij beide methoden is het aan te raden een catheter à demeure in de blaas te leggen, teneinde de hoeveelheid en het zoutgehalte van de urine op de voet te kunnen volgen.

Natuurlijk zullen we, voor zover dat nodig is, sedativa toedienen. Wanneer eenmaal de convulsies zijn opgehouden en de toestand van de vrouw voor het begin van de baring verbeterd is, kan men haar verder behandelen volgens de principes zoals aangegeven onder *a*. In de meeste gevallen zal het, in het belang van het kind, dan echter wel aangewezen zijn de zwangerschap zo spoedig mogelijk af te breken.

SAMENVATTING

In het eerste hoofdstuk, dat dient als inleidend overzicht, worden verschillende factoren besproken, welke betekenis hebben bij de water- en zouthuishouding van de niet zwangere vrouw. De samenstelling van de intra- en extracellulaire vloeistofbasins en de wijze waarop het evenwicht tussen deze basins gehandhaafd wordt, worden besproken. Er wordt op gewezen, dat water en zout beide voor de mens onmisbaar zijn, maar dat het lichaam het zout zuiniger bewaart dan het water. Veranderingen van de natriumbalans hebben dikwijls secundair veranderingen van de waterbalans ten gevolge, maar het omgekeerde is meestal niet het geval. Er wordt betoogd, dat patiënten met oedemen vaak gebrek lijden aan water.

Het zoutgehalte van het lichaam wordt bij de mens in hoofdzaak door de nieren geregeld. De nierfunctie wordt kort besproken, waarbij de theorie van HOMER SMITH als uitgangspunt gekozen wordt. De glomerulusfiltratie vereist geen werk door de nier zelf, de tubulaire reabsorptie daarentegen wel. De wijze waarop de tubulaire reabsorptie geregeld wordt is onbekend. Wel is bekend, dat de terugresorptie van Na en van water niet steeds parallel loopt.

Bij de bespreking van de functies van het zout in het lichaam wordt in het bijzonder de opvatting van BORST genoemd. Volgens deze onderzoeker heeft de regulatie van de zoutuitscheiding door de nieren een belangrijke betekenis bij de regulatie van de vulling van het arteriële systeem. Het bloedvolume, de centrale veneuze druk, het minuutvolume en de uitscheiding van water en zout door de nieren worden volgens BORST zo veel mogelijk met elkaar in evenwicht gehouden.

De drie typen van diurese, zoals deze door BORST worden onderscheiden, worden genoemd in verband met hun vermoedelijke betekenis.

De waterdiurese houdt verband met de concentratie van electrolyten in het bloed. De zoutsolutiediurese of circulatoire diurese is een mechanisme dat verband houdt met de regeling van de circulatie. De ritmische diurese waarborgt retentie van water en zout gedurende de nacht, maar het is onbekend op welke wijze dit gereguleerd wordt. Enkele abnormaliteiten van de water- en zouthuishouding welke van betekenis kunnen zijn bij de zwangerschapsintoxicatie worden genoemd. Op de betekenis van hormonale factoren bij de water- en zouthuishouding wordt gewezen.

In het tweede hoofdstuk wordt een aantal factoren besproken, welke betekenis hebben bij de water- en zouthuishouding in de zwangerschap en in de zwangerschap met toxemie.

Slechts in beperkte mate heeft men bij zwangeren op exacte wijze het minuutvolume van het hart bepaald. Men krijgt de indruk dat het minuutvolume in de zwangerschap geleidelijk toeneemt tot ongeveer de 29e week, om in de laatste zwangerschapsweken weer te dalen. Bij toxemie schijnt het minuutvolume in sommige gevallen sterker te stijgen, in andere gevallen juist te dalen. Het is niet bekend op welke wijze de veranderingen van het minuutvolume gedurende de zwangerschap tot stand komen.

Het bloedvolume heeft men eveneens slechts op beperkte schaal bij zwangeren op redelijk nauwkeurige wijze bepaald. Men krijgt de indruk dat het bloedvolume tot aan de laatste zwangerschapsweken geleidelijk toeneemt. Bij de ernstige vormen van toxemie worden dalingen van het bloedvolume beschreven. De vergroting van het bloedvolume gedurende de zwangerschap berust in hoofdzaak op toeneming van het plasma-volume. Het is niet bekend op welke wijze deze vergroting tot stand komt.

Bij de bepaling van de grootte van de extra-en intracellulaire ruimten stuit men bij zwangeren en in het bijzonder bij zwangeren met toxemie op grote moeilijkheden, en wel om twee redenen: In de eerste plaats is de uitwisseling van vocht tussen de verschillende vloeistofcompartimenten, vooral bij toxemie, sterk vertraagd. In de tweede plaats gaat elke stof waarmee men de grootte van een compartiment wil bepalen, na enige tijd in de foetale circulatie of in het vruchtwater over. Gewoonlijk neemt men aan dat in de zwangerschap het volume van het extracellulaire vocht toeneemt en dat deze toeneming het grootst is bij toxemie.

Uit verschillende experimenten blijkt dat bij zwangeren, en in het bijzonder bij zwangeren met toxemie, de uitscheiding van water en zout duidelijk vertraagd is. Velen nemen aan dat dit verschijnsel berust op een vertraagde uitwisseling van water en Na tussen de verschillende vloeistofcompartimenten.

De meeste auteurs zijn van mening dat gedurende de normale zwangerschap de glomerulusfiltratie toeneemt, maar dat bij toxemie juist een afnemning plaats heeft. Minder eensluidend zijn de opvattingen omtrent de renale bloedstroom per tijdseenheid, men meent dat deze bij toxemie afneemt. De tubulaire reabsorptie zou gedurende de zwangerschap, en in het bijzonder bij toxemie, duidelijk toenemen. De nierfunctie zou dus gedurende de zwangerschap toenemen en deze toeneming zou het meest uitgesproken zijn bij toxemie. Vermoedelijk moet de oorzaak hiervoor gezocht worden in extrarenale factoren, hetgeen in overeenstemming is met de opvattingen van BORST.

De betekenis van de houding van de zwangere in bed bij het onderzoek

van de nierfunctie is door enkelen onderzocht. Men krijgt de indruk dat zijligging de uitscheiding van water en zout het meest ten goede komt.

Het 24-uurs ritme is bij zwangeren nooit behoorlijk onderzocht, de centrale veneuze druk evenmin.

Het uitscheidingspatroon van verschillende hormonale produkten bij de normale zwangerschap en bij zwangerschapsintoxicatie wordt in een kort overzicht beschreven.

In het derde hoofdstuk worden de moderne theorieën omtrent de genese van de toxemie op kritische wijze besproken. Het blijkt dat geen enkele theorie houdbaar is, omdat steeds de fout begaan wordt, dat men een bepaald verschijnsel van de toxemie maakt tot uitgangspunt van een hypothese. Waarschijnlijk komen de opvattingen van THEOBALD het meest met de werkelijkheid overeen. Deze auteur zoekt de oorzaak voor de toxemie in onjuiste voeding (maar niet in zoutgebruik) gedurende jaren voor en tijdens de zwangerschap.

Daar door vele auteurs gewezen wordt op het belang van een goede bloedvoorziening van de zwangere baarmoeder, wordt een aantal experimenten waarbij men gepoogd heeft die bloedvoorziening nader te onderzoeken, besproken. De resultaten van deze experimenten geven steun aan de opvatting, dat bedrust en behandeling met sommige geneesmiddelen welke algemene bloeddrukdaling geven, inderdaad betekenis kunnen hebben bij de therapie van de toxemie. Door deze beide maatregelen zou de bloedvoorziening van de zwangere baarmoeder gunstig beïnvloed kunnen worden.

Op theoretische gronden zou ruime toediening van water en van NH_4Cl wellicht gunstig kunnen zijn bij de behandeling van de toxemie. Inderdaad wordt deze behandeling door velen met succes toegepast. In dit verband wordt op het tijdelijke karakter van hydratatie en van dehydratie gewezen. Verschillende klinische onderzoeken naar de waarde van hydratatie en van toediening van NH_4Cl bij toxemie worden besproken. Toediening van water geeft geen, toediening van NH_4Cl geeft slechts een tijdelijk verhoogde uitscheiding van Na. Toch zijn de klinische resultaten van de behandeling goed. Het gevaar van longoedeem bij hydratetherapie wordt besproken, de kans op ontstaan van hyponatraëmie wordt genoemd. Bij toepassing van NH_4Cl zou ook hyponatraëmie kunnen ontstaan, maar een ernstiger gevaar vormt de acidose. Acidose schijnt door het kind slecht verdragen te worden.

De klinische resultaten van hydratatie en van dehydratie bij de behandeling van zwangerschapsintoxicatie worden, voor zo ver dat mogelijk is, vergeleken. Daarbij blijkt dat hydratatie zeker geen slechtere resultaten geeft dan dehydratie.

In het vierde hoofdstuk wordt het eigen onderzoek beschreven, waarbij de waarde van hydratatie en van NH_4NO_3 bij de behandeling van zwangerschapsintoxicatie uitvoerig bestudeerd wordt.

4 Gezonde zwangeren, 5 zwangeren met hypertensie, 11 zwangeren met

lichte of ernstige pre-eclampsie en 4 zwangeren met zeer ernstige pre-eclampsie en eclampsie werden onderzocht.

De vrouwen kregen gedurende een aantal opeenvolgende dagen en nachten elke 3 uur 300 cc zoutarme melk en 100 cc water, zo nodig aangevuld met enkele biscuits met zoutloze boter. Geen andere voedingsmiddelen, dranken of geneesmiddelen werden opgenomen. In enkele zeer ernstige gevallen kon dit dieet niet toegepast worden en moest daarom overgegaan worden op intraveneuze toediening van een oplossing van 5% glucose. Bij enige vrouwen werd bovendien een eenmalige waterbelasting toegepast, waarbij doorgaans 1000-1500 cc water binnen 30-45 minuten gedronken werd. Bij anderen werd deze waterbelasting toegepast door middel van snelle intraveneuze toediening van 1000-2000 cc van een oplossing van 5% glucose. Vervolgens werd gedurende enige dagen meer water bij het ritmedieet gegeven of er werd elke drie uur NH_4NO_3 aan het dieet toegevoegd.

Gedurende de gehele observatietijd werd elke 3 uur de uitscheiding van water, Na, K, Cl en creatinine onderzocht. Behalve het gebruikelijke onderzoek van bloeddruk, albuminurie, lichaamsgewicht en aanwezigheid van onderhuids oedeem, werden het totale eiwitgehalte, het electrolytengehalte van het serum en de spiegels van ureum en urinezuur in het serum regelmatig gecontroleerd. Herhaalde foto-electrische bepalingen van het Hb-gehalte van het bloed werden uitgevoerd, ten einde een indruk te krijgen van eventuele veranderingen van het bloedvolume. Uit het onderzoek bleek het volgende:

De uitscheiding van gedronken water, welke bij de niet zwangere 3-4 uur vergt, duurt bij de gezonde zwangere ongeveer 5-8 uur, bij de zwangere met hypertensie ongeveer 8 uur of langer en bij de zwangere met toxemie meestal circa 24 uur of langer. Wanneer water snel langs intraveneuze weg wordt toegevoerd, wordt bij gezonde zwangeren het grootste gedeelte snel uitgescheiden en een kleiner gedeelte langzamer. Bij zwangeren met toxemie wordt het grootste gedeelte langzaam uitgescheiden.

De diurese na opnemen van water is inderdaad een waterdiurese, want de uitscheiding van K, Na en Cl neemt slechts kort en in onbetekenende mate toe. De waterdiurese is dus bij de zwangere duidelijk vertraagd ten opzichte van de niet zwangere en deze vertraging is zeer sterk uitgesproken bij zwangeren met toxemie.

De zoutsolutiediurese of circulatoire diurese werd uit ethische overweging niet afzonderlijk onderzocht. Uit de literatuur blijkt evenwel dat ook dit type van diurese bij de zwangere vertraagd is, welke vertraging het meest opvallend is bij zwangeren met toxemie.

De ritmische diurese is bij de gezonde zwangere en bij de zwangere met toxemie doorgaans zoals bij de niet zwangere. Daarnaast werd bij zwangeren met toxemie enkele malen een vertraagd of omgekeerd Na-ritme waargenomen.

Bij zwangerschapsintoxicatie geeft hydratatie gecombineerd met streng zoutloos dieet òf geen verandering, òf daling van het Na-gehalte van het bloed. Het Na-gehalte van de urine per etmaal blijft eveneens onveranderd of het neemt af. Een toeneming van de Na-uitscheiding werd alleen gezien bij sterven van het kind of bij het begin van de baring.

Onder invloed van hydratatie en streng zoutloos dieet verandert het K-gehalte van het bloed niet, of het stijgt. Het K-gehalte van de urine per etmaal verandert niet, of het neemt toe. Het Cl-gehalte van bloed en urine gedraagt zich meestal overeenkomstig het Na-gehalte, een enkele maal overeenkomstig het K-gehalte.

Bij toepassing van NH_4NO_3 neemt de uitscheiding van Na, K en Cl tijdelijk toe; het ritme vervlakt daarbij. Na staken van de toediening ontstaat een compensatoire retentie van deze electrolyten.

In enkele gevallen waarin het kind stierf tengevolge van toxemie, nam de uitscheiding van Na en Cl reeds duidelijk toe terwijl het kind nog leefde. Hetzelfde werd ook waargenomen kort voor het spontane begin van de baring van een levend kind, maar het verschijnsel was in die gevallen veel minder duidelijk aanwezig. Een verklaring wordt gezocht in de afnemende functie van de placenta.

Het ureumgehalte van het serum bleek bij normale zwangeren en bij zwangeren met toxemie niet te verschillen. Het urinezuurgehalte van het serum was bij normale zwangeren niet hoger dan 6 mgr%. Bij zwangeren met hypertensie en met toxemie werd dit gehalte steeds boven 6 mgr% gevonden. Aan veranderingen van het ureum- en het urinezuurgehalte van het serum tijdens de observatietijd wordt geen klinische betekenis toegekend.

Hydratie en toediening van NH_4NO_3 gaf geen noemenswaardige verandering van de bloeddruk, soms een verminderde uitscheiding van eiwit, maar wel herhaaldelijk een afnemen van oedeem, lichaamsgewicht en bloedvolume.

De aanwezigheid en de ernst van pre-eclampsie komt niet tot uiting in de uitscheiding van Na. Geforceerde onttrekking van Na geeft geen, of hoogstens een tijdelijke verbetering van pre-eclampsie.

Ruime toediening van water en van NH_4NO_3 , onder gelijktijdige toepassing van zoutloos dieet, kan bij zwangeren ernstige hyponatriëmie ten gevolge hebben. In gevallen van eclampsie welke gepaard gaan met anurie is toediening van veel water zinloos en wellicht zelfs schadelijk.

Er worden twee gevallen beschreven, waarin eclampsie ontstond na drinken van veel zoutloze melk bij een ruime diurese.

Uit dit alles blijkt, dat te ruime toediening van water bij toxemie zinloos is en soms zelfs schadelijk kan zijn, omdat het water zo vertraagd wordt uitgescheiden. Dit houdt echter niet in dat men bij de

behandeling weinig water moet geven. Men behoort zo veel water te geven dat de waterbalans in evenwicht gehouden wordt. Onttrekking van zout door middel van diuretica is eveneens zinloos, tenzij men het plan heeft om na enkele dagen de zwangerschap af te breken. Bij toepassing van een dieet met een constant laag zoutgehalte vormt een plotseling duidelijk toenemende zoutuitscheiding per etmaal een indicatie om de zwangerschap zo snel mogelijk af te breken.

SUMMARY

The first chapter – an introductory survey – deals with various factors which are of importance for the water and salt metabolism of the non pregnant woman. The composition of the intracellular and extracellular fluid basins and the way in which the balance between these basins is maintained, are discussed. It is pointed out that both water and salt are indispensable for the human organism, but that the body stores the salt more economically than the water. Changes in the sodium balance often lead to secondary changes in the water balance, but usually the reverse is not the case. It is shown that patients with oedema often suffer from a water deficiency.

The salt content of the human body is mainly regulated by the kidneys. The renal function is briefly discussed, the theory of HOMER SMITH being chosen as starting point. The glomerular filtration does not require work by the kidney itself, in contrast to the tubular reabsorption. The way in which the latter is regulated is unknown, but it is known that the reabsorption of sodium and of water not always takes a parallel course.

In the discussion of the function of the salt in the body special attention is given to the ideas of BORST. According to this investigator, the regulation of the salt excretion by the kidneys is of great importance for the regulation of the filling of the arterial system. The blood volume, the central venous pressure, the minute volume and the excretion of water and salt by the kidneys are kept in balance with each other as far as possible.

The three types of diuresis, as distinguished by BORST, are discussed in connection with their presumable significance. The water diuresis is related with the concentration of electrolytes in the blood. The salt solution diuresis or circulatory diuresis is a mechanism associated with the regulation of the circulation. The retention of water and salt during the night is due to the rhythmical diuresis, but it is not known in which way this regulation takes place.

Some disturbances of the water and salt metabolism which may be of significance in toxemia of pregnancy, are mentioned. The significance of hormonal factors in the water and salt metabolism is pointed out.

The second chapter discusses a number of factors which are of importance in the water and salt metabolism in normal pregnancy and in pregnancy with toxemia.

Exact determinations of the minute volume of the heart in pregnant women have been carried out only on a limited scale. The impression is gained that the minute volume increases gradually during pregnancy until about the 29th week, to fall again during the last weeks before term. In toxemia the minute volume seems to increase more strongly in some cases, while, on the contrary, in other cases it falls. It is unknown in which way the changes of the minute volume during pregnancy are brought about.

Just as the minute volume, the blood volume of pregnant women has also been determined reasonably accurately only to a limited scale. It seems that the blood volume increases gradually up to the last weeks of pregnancy. In serious forms of toxemia falls of the blood volume are described. The increase of blood volume during pregnancy is mainly based on an increase of the plasma volume. It is not known in which way this increase is brought about.

Great difficulties are met with in the determination of the size of the extracellular and intracellular spaces in pregnant women, in particular in those suffering from toxemia of pregnancy, for the following two reasons. In the first place the exchange of fluid between the different fluid compartments, especially in toxemia, is markedly delayed. In the second place, after some time every substance by means of which the size of a compartment is to be determined, is transferred to the foetal circulation or the amniotic fluid. It is usually accepted that in pregnancy the volume of the extracellular fluid increases and that this increase is greatest in toxemia. Various experiments have proved that in pregnant women, and in particular in those with toxemia, the excretion of water and salt is markedly delayed. Many investigators assume that this phenomenon is based on a delayed exchange of water and sodium between the various fluid compartments.

The majority of the investigators believe that the glomerular filtration increases during normal pregnancy, but that in toxemia precisely the reverse takes place. The ideas on the renal blood flow per unit of time are less unanimous; it is believed that this decreases in toxemia. The tubular reabsorption is said to increase distinctly during pregnancy, especially in toxemia. The renal function, therefore, would increase during pregnancy and this increase would be most marked in toxemia. The cause of this is presumably to be sought for in extrarenal factors, which is in agreement with the ideas of BORST.

The significance of the posture of the pregnant woman in bed during the examination of the renal function has been studied by some authors. The impression is gained that lying in the lateral position has the most favourable influence on the water and salt excretion.

The 24-hours rhythm has never been studied properly in pregnant women; neither has the central venous pressure.

The excretion pattern of various hormonal products in normal pregnancy and in toxemia of pregnancy is described in a short survey.

The third chapter deals in a critical way with the modern theories on the pathogenesis of toxemia. It is shown that none of the theories is tenable, because of the constant mistake that a certain aspect of the toxemia is made the starting point of a hypothesis. Probably the ideas of THEOBALD are closest to reality. This author believes that toxemia is caused by malnutrition (but not salt consumption) years before and during pregnancy.

As many authors point to the importance of a good supply of blood to the pregnant uterus, a number of experiments described in which this blood supply was studied in more detail. The results of these experiments lend support to the idea that bed rest and treatment with some general-hypotensive drugs may indeed be of significance for the treatment of toxemia. These two measures might exert a favourable influence on the blood supply to the pregnant uterus.

On theoretical grounds, ample administration of water and ammonium chloride might constitute a favourable factor in the treatment of toxemia. This treatment is indeed applied by many with success. In this respect attention is called to the temporary nature of hydration and dehydration. Various clinical investigations into the value of hydration and administration of ammonium chloride in toxemia are discussed. Administration of water gives no, administration of ammonium chloride only a transiently increased sodium excretion. Nonetheless the clinical results of the treatment are good. The danger of pulmonary oedema in hydration therapy is discussed, and the chance of the occurrence of hyponatremia is mentioned. Administration of ammonium chloride might also give rise to hyponatremia, but the acidosis constitutes a more serious danger. Acidosis seems to be badly tolerated by the child. The clinical results of hydration and dehydration in the treatment of toxemia of pregnancy are compared as far as possible. It is shown that hydration certainly does not yield worse results than dehydration.

In the fourth chapter the author's personal investigation is described, in which the value of hydration and of ammonium nitrate in the treatment of toxemia of pregnancy are extensively studied.

The series investigated consisted of 4 healthy pregnant women, 5 pregnant women with hypertension, 11 with mild or serious pre-eclampsia and 4 with very serious pre-eclampsia and eclampsia.

During a number of successive days and nights the women were put on a diet consisting of 300 ml salt-poor milk and 100 ml water, every

three hours, if necessary supplemented by a few biscuits with saltless butter. No other foodstuffs, beverages or drugs were taken. In some very serious cases this diet was not possible, so that intravenous administration of a 5% glucose solution had to be resorted to. In addition, some women were subjected to a single loading with water, in which usually 1000-1500 ml water were ingested within 30-45 minutes. In other women this water loading was effected by means of a rapid intravenous administration of 1000-2000 ml of a 5% glucose solution. Subsequently, more water was added to the rhythm diet for some days, or ammonium nitrate was added to the diet every three hours.

During the whole observation periode the excretion of water, sodium, potassium, chlorine and creatinine was determined every three hours. In addition to the usual determination of blood pressure, albuminuria, body weight and presence of subcutaneous oedema, the total protein content, the serum electrolyte content and the levels of urea and uric acid in the serum, were checked regularly. The haemoglobin content of the blood was determined several times photo-electrically in order to obtain an impression of any changes of the blood volume.

The investigation yielded the following findings:

The excretion of ingested water, which takes 3-4 hours in the non pregnant woman, requires about 5-8 hours in the healthy pregnant woman, in the grávida with hypertension approximately 8 hours or longer, and in the pregnant woman with toxemia usually about 24 hours or longer. When water is rapidly administered by the intravenous route, in healthy pregnant women the greater part is excreted rapidly and a smaller part more slowly. In pregnant women with toxemia the greater part is excreted slowly.

The diuresis after ingestion of water is indeed a water diuresis, for the excretion of potassium, sodium and chlorine increases only for a short time and to an insignificant degree. The water diuresis is therefore distinctly delayed in normal pregnancy as compared with the non pregnant state, and this delay is considerable in pregnancy with toxemia.

The salt solution diuresis or circulatory diuresis was not separately investigated out of ethical considerations. It appears however from the literature that this type of diuresis is also delayed in pregnancy and this delay is most striking in pregnancy with toxemia.

The rhythmical diuresis in normal pregnancy and in pregnancy with toxemia is usually the same as in the non pregnant state. However, in toxemia a delayed or reversed sodium rhythm was occasionally observed.

In toxemia of pregnancy hydration combined with a rigid salt-free diet either causes no change, or leads to a fall of the blood sodium level.

The sodium content of the urine per 24 hours remains also unchanged or decreases. The sodium excretion increased only when the foetus died or at the beginning of labor.

The blood potassium content does not change under the influence of hydration and a rigid salt-free diet, or it increases. The potassium content of the urine per 24 hours does not change, or it increases. The chlorine content of blood and urine usually behaves like the sodium content, but occasionally like the potassium content.

Administration of ammonium nitrate gives rise to a transient rise of the sodium, potassium and chlorine excretion; the rhythm becomes flatter in this case. After discontinuation of the administration a compensatory retention of these electrolytes arises.

In some cases of foetal death due to toxemia, the excretion of sodium and chlorine increased already distinctly while the child was still alive. The same was observed short before the spontaneous onset of labor when the child lived, but in these cases the phenomenon was much less distinct. An explanation is sought in the decreasing function of the placenta.

The serum urea content did not differ in normal pregnancy and in toxemia. In normal pregnancy the uric acid content of the serum did not exceed 6 mg per 100 ml. In pregnancy with hypertension and with toxemia this value was always higher than 6 mg per 100 ml. No clinical significance is attributed to changes of the urea and uric acid content of the serum during the observation period.

Hydration and administration of ammonium nitrate did not give rise to changes of blood pressure worth mentioning, sometimes to a decreased excretion of protein, but repeatedly to a decrease of oedema, body weight and blood volume.

The presence and the severity of pre-eclampsia does not become manifest in the sodium excretion. A forced withdrawal of sodium does not result in an improvement of pre-eclampsia, or at most in a transient improvement.

Ample administration of water and ammonium nitrate, under simultaneous application of a saltless diet, may cause a serious hyponatremia in pregnant women. In cases of eclampsia combined with anuria administration of large amounts of water is senseless and perhaps even harmful.

Two cases are described in which eclampsia developed after drinking of much saltless milk while the diuresis was ample.

All this shows that administration of too much water in toxemia is senseless and may sometimes even be harmful, because the water is excreted with so much delay. This does not imply, however, that little water must be given during treatment. The amount of water

given should be such that the water balance is kept in equilibrium. Withdrawal of salt by means of diuretics is also without sense, unless interruption of pregnancy after a few days is intended. When a diet is given with a constantly low salt content, a suddenly distinctly increasing salt excretion per 24 hours forms an indication to break off the pregnancy as soon as possible.

LITERATUUR

- ADAMS, J. Q., Am. J. Obst. Gyn. 67, 741, 1954.
- ALVAREZ, R. R. DE, Am. J. Obst. Gyn. 54, 445, 1947.
- ALVAREZ, R. R. DE, Am. J. Obst. Gyn. 60, 1051, 1950.
- ALVAREZ, R. R. DE en RICHARDS, D. F., Am. J. Obst. Gyn. 63, 1263, 1952.
- ALVAREZ, R. R. DE en GABIO, W. F., Am. J. Obst. Gyn. 65, 833, 1953.
- ALVAREZ, R. R. DE en RICHARDS, D. F., Am. J. Obst. Gyn. 68, 159, 1954.
- ALVAREZ, R. R. DE, Obst. Gyn. 8, 10, 1956.
- ALVAREZ, R. R. DE en SMITH, E. K., Am. J. Obst. Gyn. 72, 562, 1956.
- ALVAREZ, R. R. DE, Am. J. Obst. Gyn. 75, 931, 1958.
- ASSALI, N. S., KAPLAN, S. A., FOMON, S. J., DOUGLASS JR, R. A. en SUYEMOTO, R., J. Clin. Invest. 32, 44, 1953.
- ASSALI, N. S., HANERMESZ, J. en ROSS, M., Endocrinology 55, 561, 1954.
- ASSALI, N. S., Obst. Gyn. Survey 12, 135, 1957.
- BADER, R. A., BADER, M. E., ROSE, D. J. en BRAUNWALD, E., J. Clin. Invest. 34, 1524, 1955.
- BARNES, A. C. en QUILLIGAN, E. J., Am. J. Obst. Gyn. 71, 670, 1956.
- BARTHOLOMEW, R. A., COLVIN, E. D., GRIMES, W. H., FISH, J. S. en LESTER, W. M., Am. J. Obst. Gyn. 62, 246, 1951.
- BARTHOLOMEW, R. A., COLVIN, E. D., GRIMES JR, W. H., FISH, J. S., LESTER, W. M. en GALLOWAY, W. H., Am. J. Obst. Gyn. 74, 64, 1957.
- BECK, A. C., Am. J. Obst. Gyn. 68, 97, 1954.
- BEKER, J. C., Ned. Tijdschr. v. Gen. 69, 2009, 1925.
- BEKER, J. C., Am. J. Obst. Gyn. 18, 368, 1929.
- BEKER, J. C., Ned. Tijdschr. v. Gen. 75, 2698, 1931.
- BEKER, J. C., Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn. 34, 1, 1931.
- BEKER, J. C., Ned. Tijdschr. v. Gen. 86, 2037, 1942.
- BEKER, J. C., Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn. 45, 154, 1942.
- BEKER, J. C., Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn. 45, 207, 1942.
- BEKER, J. C., J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 55, 756, 1948.
- BERLIN, N. I., HYDE, G. M., LAWRENCE, J. H., PARSONS, R. J. en PORT, S., Surg. Gyn. Obst. 94, 21, 1952.
- BERLIN, N. I., GOETSCH, C., HYDE, G. M. en PARSONS, R. J., Surg. Gyn. Obst. 97, 173, 1953.
- BERNARD, CL., Leçons sur les phenomenes de la vie communs aux animaux et aux vegetaux. Paris 1878.
- BETIST, W., Ned. Tijdschr. v. Gen. 97, 1179, 1953.
- BIENIARZ, J., Am. J. Obst. Gyn. 75, 444, 1958.
- BIRNIE, J. H., Ciba Foundation Colloquia on endocrinology, vol. IV, 1952.
- BLACK, D. A. K., MC. CANCE, R. A. en YOUNG, W. F., Nature 150, 461, 1942.
- BLACK, D. A. K., MC. CANCE, R. A. en YOUNG, W. F., Am. J. Physiol. 102, 406, 1944.
- BLACK, D. A. K., PLATT, R., STANBURY, S. W., Clin. Science 9, 205, 1950.
- BLACK, D. A. K., Sodium metabolism in health and disease. Oxford 1952.
- BLOMHERT, G., Over de zogenaamde waterdiurese. Diss. Amsterdam 1951.
- BONSNES, R. W. en LANGE, W. A., Fed. Proc. 9, 154, 1950.

- BORST, J. G. G., *Ztschr. Klin. Med.* 130, 74, 1936.
- BORST, J. G. G., *Acta Med. Scand.* 97, 68, 1938.
- BORST, J. G. G., *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 85, 1523, 1941.
- BORST, J. G. G., *Acta Med. Scand. Suppl.* 207, 1948.
- BORST, J. G. G. en VRIES, L. A. DE, *Lancet* 2, 1, 1950.
- BORST, J. G. G., *Lancet* 2, 626, 1952.
- BORST, J. G. G., VRIES, L. A. DE, MOLHUYSEN, J. A., GERBRANDY, J. en BLOMHERT, G., *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 96, 2235, 1952.
- BOUWDIJK BASTIAANSE, M. A. VAN en MASTBOOM, J. L., *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 49, 132, 1949.
- BOUWDIJK BASTIAANSE, M. A. VAN en MASTBOOM, J. L., *Toxaemias of pregnancy. A Ciba Foundation symposium. London 1950.*
- BOUWDIJK BASTIAANSE, M. A. VAN, *Am. J. Obst. Gyn.* 68, 151, 1954.
- BOUWDIJK BASTIAANSE, M. A. VAN, In: *Leerboek der Verloskunde. Amsterdam 1956.*
- BOUWMAN, F. G., *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 56, 81, 1956.
- BRANDSTETTER, F. en SCHÜLLER, E., *Fortschritte der Geburtsh. und Gyn. IV. Suppl. Gynaecologia 1956.*
- BRONSEMA, A., *Quantitatief serumewitonderzoek bij zwangerschapstoxaemieën met behulp van de papierelectrophorese. Diss. Groningen 1956.*
- BROWN, W. E. en BRADBURY, J. T., *Am. J. Obst. Gyn.* 56, 1, 1948.
- BROWN, W. E., *Bull. School of Med. Univ. Maryland* 40, 58, 1955.
- BROWNE, F. S. L., *J. Clin. Invest.* 17, 503, 1938.
- BROWNE, J. C., MC CLURE en VEALL, N., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 60, 141, 1953.
- BRUÏNE, T. L. A. DE, *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 57, 245, 1957.
- BUCHT, H., *Scand. J. Clin. and Lab. Invest.* 3, 5, 1951.
- BULL, G. M., JOEKES, A. M. en LOWER, K. G., *Lancet* 2, 229, 1949.
- BURTHIAULT, R., *J. Med. Lyon.* 33, 769, 1952.
- BYROM, F. B., *Lancet* 1, 129, 1938.
- BYROM, F. B., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 58, 1, 1951.
- CANCE, R. A. MC, YOUNG, W. F. en BLACK, D. A. K., *J. Physiol.* 102, 415, 1944.
- CARTNEY, CH. P. MC, VOLLACH, F. J. en POTTINGER, R. E., *Am. J. Obst. Gyn.* 63, 847, 1952.
- CATON, W. L., ROBY, CH. C., REID, D. E. en GIBSON, J. G., *Am. J. Obst. Gyn.* 57, 471, 1949.
- CATON, W. L., ROBY, CH. C., REID, D. E., CASWELL, R., MALETSKOS, C. J., FLUHARTY, R. G. en GIBSON, J. G., *Am. J. Obst. Gyn.* 61, 1207, 1951.
- CATON, W. L., REID, D. E. en ROBY, CH. C., *Am. J. Obst. Gyn.* 62, 827, 1951.
- CAVALLERO, C., *J. Path. Bact.* 53, 249, 1951.
- CHART, J. J., SHIPLEY, E. G. en GORDON, E. S., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* N. Y. 78, 244, 1951.
- CHATHAM, B. C., *J. Oklahoma State Med. Ass.* 46, 242, 1953.
- CHESLEY, L. C. en ANNITTO, J. E., *Am. J. Obst. Gyn.* 45, 961, 1943.
- CHESLEY, L. C., *Am. J. Obst. Gyn.* 59, 960, 1950.
- CHESLEY, L. C., *Am. J. Obst. Gyn. suppl. vol.* 61a, 634, 1951.
- CHESLEY, L. C., *Med. Clin. of N. Am.* 35, 699, 1951.
- CHESLEY, L. C., *Am. J. Med. Sc.* 227, 683, 1954.
- CLARK, L. C., THOMPSON, H. en BECK, E. I., *Am. J. Obst. Gyn.* 62, 576, 1951.
- COLLARD, A., *Bull. Soc. Obst. Gyn. Paris* 1, 107, 1949.
- CONWAY, E. J., *Ciba Foundation Colloquia on endocrinology, vol IV, 1952. Discussie opmerking blz. 498.*
- CORNER JR, G. W., *Obst. Gyn. Survey* 11, 472, 1956.
- CORT, R. L. en CORT, J. H., *Lancet* 1, 718, 1957.
- CREARY, A. B. MC, *Am. J. Obst. Gyn.* 75, 1174, 1958.
- DAVIS, M. E. en PLOTZ, E. J., *Obst. Gyn. Survey* 11, 1, 1956.

- DEXTER, L. en WEISS, S., Preeclamptic and eclamptic toxæmia of pregnancy. Baltimore 1941.
- DIECKMANN, W. J. en WEGNER, C. J., Arch. Intern. Med. 53; 71, 188, 345, 1934.
- DIECKMANN, W. J., SESKI, A. G., CARTNEY, C. P. MC, SMITTER, R. C., POTTINGER, R. E., BRUNETTI, R., RYNKIEWICZ, L. M., ALLEN, J. en REGESTER, R., Am. J. Obst. Gyn. 58, 1014, 1949.
- DIECKMANN, W. J., EGENOLF, G. F., MORLEY, B. en POTTINGER, R. E., Am. J. Obst. Gyn. 60, 1043, 1950.
- DIECKMANN, W. J., SMITTER, R. C., CARTNEY, C. P. MC, HORNER, E. N., POTTINGER, R. E., RYNKIEWICZ, L. M., BRUNETTI, R. en REGESTER, R., Toxæmias of pregnancy. A Ciba Foundation symposium. London 1950.
- DIECKMANN, W. J., SMITTER, R. C., HORNER, E. N., POTTINGER, R. E., RYNKIEWICZ, L. M. en LUNDQUIST, R., Am. J. Obst. Gyn. 61, 1100, 1951.
- DIECKMANN, W. J., POTTINGER, R. E. en RYNKIEWICZ, L. M., Am. J. Obst. Gyn. 63, 783, 1952.
- DIECKMANN, W. J., The toxæmias of pregnancy. 2e ed. 1952.
- DIECKMANN, W. J. en POTTINGER, R. E., Am. J. Obst. Gyn. 70, 822, 1955.
- DIECKMANN, W. J. en POTTINGER, R. E., Am. J. Obst. Gyn. 71, 596, 1956.
- DIECKMANN, W. J. en POTTINGER, R. E., Am. J. Obst. Gyn. 74, 816, 1957.
- DILL, D. B., Life, heat and altitude. Cambridge Mass. 1938.
- EASTMAN, N. J., Obst. Gyn. Survey 10, 660, 1955.
- EASTMAN, N. J., Obst. Gyn. Survey 12, 14, 1957.
- EHRNROOTH, C. A., Scand. J. Clin. and Lab. Invest. 2, 217, 1950.
- EICHELBERGER, L. en ROMA, R., Am. J. Physiol. 159, 57, 1949.
- EICHENBERGER, E., Gynaecologia 133, 129, 1952.
- ELERT, R., Zentralbl. Gynäk. 72, 1844, 1950.
- ELERT, R., Deutsche Med. Ztg. 2, 13, 1952.
- ELKINTON, J. R., WINKLER, A. W. en DANOWSKI, T. S., J. Clin. Invest. 26, 1002, 1947.
- EVANS, T. N., Am. J. Obst. Gyn. 70, 122, 1955.
- EVERSOLE, W. J., BIRNIE, J. H. en GAUNT, R., Endocrinology 45, 378, 1949.
- FAUGERE, G. en MAILLET, W., Gyn. et Obst. 50, 394, 1951.
- FLEXNER, L. B., COWIE, D. B., HELLMAN, L. M., WILDE, W. S. en VOSBURGH, G. J. Am. J. Obst. Gyn. 55, 469, 1948.
- FRANKLIN, K. J., Lancet 2, 1141, 1952.
- FREIS, E. D. en KENNY, J. F., J. Clin. Invest. 27, 283, 1948.
- FRIEDBERG, V. en SCHWARZ, G., Arch. Gynäk. 181, 44, 1951.
- FRIEDBERG, V., Der Wasserhaushalt und die Nierenfunktion in der normalen und pathologischen Schwangerschaft. Leipzig 1957.
- FRIEDLANDER, M., LASKEY, N. en SILBERT, S., Endocrinology 19, 461, 1935.
- FRIEDMAN, M. M., GOODFRIEND, M. J., BERLIN, P. F. en GOLDSTEIN, T., Am. J. Obst. Gyn. 61, 609, 1951.
- GAMBLE, J. L., Chemical anatomy physiology and pathology of extracellular fluid. Harvard University Press 1950.
- GAMBLE, J. L., Companionship of water and electrolytes in the organisation of body fluids. Stanford University Press 1951.
- GARBER, S. T., ASSALI, W. S., KISTNER, R. W. en PRIJSTOWSKY, H., Am. J. Obst. Gyn. 60, 315, 1950.
- GARBER, S. T., Transactions of the international and fifth Am. Congress on Obst. and Gyn. 1952.
- GARRETT, S. S., West. J. Surg. 58, 229, 1950.
- GARRETT, S. S., West. J. Surg. 58, 689, 1950.
- GAUGHEY, H. S. MC, Am. J. Obst. Gyn. 64, 1268, 1952.
- GAUNT, R. en HAYS, H. W., Science 88, 576, 1938.
- GAUNT, R., LILING, M. en CORDSON, M., Endocrinology 37, 136, 1945.

- GAUNT, R., BIRNIE, J. H. en EVERSOLE, W. J., *Physiol. Rev.* 29, 281, 1949.
- GAUNT, R. en BIRNIE, J. H., *Hormones and body water*. Springfield Illinois 1951.
- GAUNT, R., *Ciba Foundation Colloquia on endocrinology*, vol IV, 1952.
- GEMZELL, C. A., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 13, 898, 1953.
- GEMZELL, C. A., ROBBE, H. en SJÖSTRAND, T., *Acta Obst. Gyn. Scand.* 33, 289, 1954.
- GERBRANDY, J., *De regulatie van het bloedplasmavolume*. Diss. Amsterdam 1951
- GERRITSEN, F., *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 81, 2006, 1937.
- GERRITSEN, F., *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 89, 387, 1945.
- GERRITSEN, F., *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 94, 3738, 1950.
- GOODLIN, R. C. en KAISER, I. H., *Am. J. Med. Sc.* 233, 662, 1957.
- GORDON, E. S., CHART, J. J., HAGEDORN, D. en SHIPLEY, E. G., *Obst. Gyn.* 4, 39, 1954.
- GOSGROVE, S. A., en CHESLEY, L. C., *Obst. Gyn. Survey* 3, 769, 1948.
- GOSGROVE, S. A., *Bull. Margaret Hague Maternity Hosp.* 9, 29, 1956.
- GOVAN, A. D. T., *Edinburgh M. J.* 59, 35, 1952.
- GOVAN, A. D. T. en GILLIVRAY, I. MC., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 64, 491, 1954.
- HAMILTON, H. F. H., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 56, 548, 1949.
- HAMILTON, H. F. H., *Edinburgh M. J.* 57, 1, 1950.
- HAMILTON, H. F. H., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 58, 977, 1951.
- HAYASHI, T. T., *Am. J. Obst. Gyn.* 71, 859, 1956.
- HAYASHI, T. T., *Am. J. Obst. Gyn.* 73, 23, 1957.
- HAYS, H. W., *Ciba Foundation Colloquia on endocrinology*, vol IV, 1952.
- HEGNAUER, O., *Arch. Gynäk.* 181, 659, 1952.
- HELLER, H., *Ciba Foundation Colloquia on endocrinology*, vol IV, 1952.
- HELLMAN, L. M., FLEXNER, L. B., WILDE, W. S., VOSBURGH, G. J. en PROCTOR, N. K., *Am. J. Obst. Gyn.* 56, 861, 1948.
- HENDRICKS, CH. H. en BARNES, A. C., *Am. J. Obst. Gyn.* 69, 1225, 1955.
- HESTER JR, L. L., SMITH, H. E. en WILSON, L. A., *Am. J. Obst. Gyn.* 68, 510, 1954.
- HODGKIN, A. L., *J. Physiol.* 117, 1952; 120, 1953 e.v.
- HOLT, S. P. TEN, VRIES, L. A. DE en BORST, J. G. G., *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 96, 2244, 1952.
- HUGHES, E. C., LLOYD, C. W., JONES, D., LOBOTSKY, J., RIENZO, J. S. en AVERY, G. M., *Am. J. Obst. Gyn.* 67, 782, 1954.
- HUIS IN 'T VELD, L. G., *Gyn. et Obst.* 53, 42, 1954.
- HUTCHINSON, D. L., PLENTL, A. A. en TAYLOR JR., H. C., *J. Clin. Invest.* 33, 235, 1954.
- IRVING, F. C., *Am. J. Obst. Gyn.* 54, 731, 1947.
- JANNEY, J. G. en WALKER, E. W., *J. A. M. A.* 99, 2078, 1932.
- JOHNSON, T. en CLAYTON, C. G., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 62, 513, 1955.
- JOHNSON, T. en CLAYTON, C. G., *Brit. M. J.* 1, 312, 1957.
- KÄSER, O., LANZ, R. en HOCHHULI, E., *Gynaecologia* 139, 203, 1955.
- KELLAR, R. J., *Edinburgh M. J.* 57, 27, 1950.
- KELLAR, R. J., In: K. Bowes. *Modern trends in obst. and gyn.* deel I 1950.
- KELLAR, R. J., *Toxaemias of pregnancy*. A Ciba Foundation symposium. London 1950.
- KELLAR, R. J., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 62, 683, 1955.
- KELLAR, R. J., In: K. Bowes. *Modern trends in obst. and gyn.* deel II 1955.
- KENNEDY, CL., *Am. J. Obst. Gyn. Suppl.* vol. 61a, 105, 1951.
- KJELLBERG, S. R., LÖNROTH, H., RUDHE, U. en SJÖSTRAND, T., *Acta Med. Scand.* 138, 421, 1950.
- KLEIN, L. en CAREY, J., *Am. J. Obst. Gyn.* 74, 956, 1957.
- KRIEGER, V. I., BUTLER, H. M. en KILVINGTON, T. B., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 58, 5, 1951.
- KYANK, H., *Geburtsh. Frauenheilk.* 16, 109, 1956.

- LAMBIOTTE-ESCOFFIER, CL., MOORE, D. B. en TAYLOR, H. C., *Am. J. Obst. Gyn.* 66, 18, 1953.
- LANCET, M. en FISHER, I. L., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 63, 116, 1956.
- LASHMET, F. H., *J.A.M.A.* 97, 918, 1931.
- LENNAN, CH. E. MC, *Am. J. Obst. Gyn.* 52, 837, 1946.
- LENNAN, CH. E. MC en THOUIN, L. G., *Am. J. Obst. Gyn.* 55, 189, 1948.
- LENNAN, CH. E. MC en COREY, D. L., *Am. J. Obst. Gyn.* 59, 662, 1950.
- LENTERS, G. J. W. H., *Oestrioluitscheiding in de urine en de anatomische toestand van de placenta*. Diss. Groningen 1958.
- LINDEBOOM, G. A., *Nieren en zwangerschap*. Amsterdam 1941.
- LINDEBOOM, G. A., *Belg. Tijdschr. v. Gen.* 4, 51, 1948.
- LINDEBOOM, G. A., *Geneesk. Gids* 24, 391, 1948.
- LINDEBOOM, G. A., *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 92, 3575, 1948.
- LINDEBOOM, G. A., *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 48, 38, 1948.
- LINDEBOOM, G. A., *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 50, 183, 1950.
- LLOYD, C. W., *J. Clin. Endocrinol.* 11, 786, 1951.
- LOCKETT, M. F., *Ciba Foundation Colloquia on endocrinology*, vol IV, 1952.
- LONG, C. N. H., *Ciba Foundation Colloquia on endocrinology*, vol IV, 1952.
- LOO, H. VAN DER, *De betekenis van intra-uteriene milieu factoren voor de perinatale sterfte*. Diss. Leiden 1956.
- LORAIN, J. A., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 57, 542, 1950.
- LORAIN, J. A., *Toxaemias of pregnancy*. A Ciba Foundation symposium. London 1950.
- LORAIN, J. A., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 60, 640, 1953.
- LUETSCHER JR, J. A., DEMING, Q. B. en JOHNSON, B. B., *Ciba Foundation Colloquia on endocrinology*, vol. IV, 1952.
- MACARTHUR, J. L., *Am. J. Obst. Gyn.* 55, 382, 1948.
- MACK, H. C., *The plasma proteins in pregnancy*. Springfield Illinois 1955.
- MAJOR, C. L. H., *Voordracht te Eindhoven in 1957*.
- MARGULIS, R. R. en HODGKINSON, C. P., *Obst. Gyn.* 1, 276, 1953.
- MARGULIS, R. R., HODGKINSON, C. P., RATTAN, W. C. en JEWELL, J. S., *Am. J. Obst. Gyn.* 67, 1237, 1954.
- MARRIOTT, H. L., *Water and salt depletion*. Springfield Illinois 1950.
- MARTIN, J. D. en MILLS, I. H., *Brit. Med. J.* 2, 571, 1956.
- MASTBOOM, J. L., *Eclampsie in haar ontstaan en gevolgen*. Diss. Amsterdam 1948.
- MASTBOOM, J. L., *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 49, 14, 1949.
- MASTBOOM, J. L., *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 49, 35, 1949.
- MASTBOOM, J. L., *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 49, 105, 1949.
- MASTBOOM, J. L., *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 51, 349, 1951.
- MASTBOOM, J. L., *Gynaecologia* 134, 217, 1952.
- MASTBOOM, J. L., *Gyn. et Obst.* 52, 399, 1953.
- MASTBOOM, J. L., *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 52, 224, 1953.
- MASTBOOM, J. L., *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 53, 85, 1953.
- MASTBOOM, J. L., *Zentralbl. Gynäk.* 75, 801, 1953.
- MASTBOOM, J. L., *J. Clin. Endocrinol.* 14, 109, 1954.
- MASTBOOM, J. L., In: K. Bowes. *Modern trends in obst. and gyn.* deel II 1955.
- MASTBOOM, J. L., COHEN, A. M. en GARDEREN, M. VAN, *Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn.* 56, 362, 1956.
- MENGERT, W. F., JENNETT, R. J. en BROWN JR, W. W., *Am. J. Obst. Gyn.* 57, 97, 1949.
- MERRILL, A. J., *J. Clin. Invest.* 25, 389, 1946.
- MERRILL, A. J. en CARGILL, W. H., *J. Clin. Invest.* 26, 1190, 1947.
- MEYLER, L., In: *De ziekten van de nieren en haar afvoerwegen*. Amsterdam 1950.
- MOKOTOFF, R., ROSS, G. en LEITER, L., *J. Clin. Invest.* 27, 1, 1948.
- MOLHUYSEN, J. A., *De centrale veneuze druk*. Diss. Amsterdam 1953.

- MORRIS, N., OSBORN, S. B. en WRIGHT, H. P., *Lancet* 1, 323, 1955.
- MORRIS, N., OSBORN, S. B., WRIGHT, H. P. en HART, A., *Lancet* 2, 481, 1956.
- MORRIS, W. I. C., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 61, 339, 1954.
- MOYER, C. A., *Fluid balance*. Chicago 1952.
- MULÉ, J. G., TATUM, H. J. en SAWYER, R. E., *Am. J. Obst. Gyn.* 74, 526, 1957.
- NADAL, J. W., PEDERSEN, S. en MADDOCK, W. G., *J. Clin. Invest.* 20, 691, 1941.
- NASH, F. J., *Am. J. Obst. Gyn.* 52, 863, 1946.
- NEWBURGH, L. H. en LASHMET, F. H., *J. Clin. Invest.* 11, 1003, 1932.
- NEWBURGH, L. H. en LASHMET, F. H., *Am. J. Med. Sc.* 186, 461, 1933.
- NEWMAN, R. L., *Obst. Gyn.* 10, 51, 1957.
- NORDENSTRAHL, G., *Acta Obst. Gyn. Scand.* 32, suppl. 3, 1953.
- NUYENS, A. J. J. G., *Over de uitscheiding der 17-ketosteroiden in de urine*. Diss. Utrecht 1951.
- ODELL, L. D., ARAGON, G. T. en SMITTER, R. C., *Am. J. Obst. Gyn.* 56, 841, 1948.
- OPSAHL, J. C. en LONG, C. N. H., *Obst. Gyn. Survey* 7, 618, 1952.
- PAGE, E. W., *Science* 105, 292, 1947.
- PAGE, E. W., *Am. J. Obst. Gyn. suppl.* vol. 61a, 93, 1951.
- PAGE, E. W., *The hypertensive disorders of pregnancy*. Springfield Illinois 1953.
- PAGE, E. W., *Am. J. Obst. Gyn.* 74, 705, 1957.
- PALMER, A. J. en WALKER, A. H. C., *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 56, 537, 1949.
- PARVIAINEN, S., SOIVA, K. en EHRNROOTH, C. A., *Acta Obst. Gyn. Scand.* 29, 186, 1949.
- PARVIAINEN, S., SOIVA, K. en VARTIAINEN, S., *Acta Obst. Gyn. Scand.* 29, suppl. 5, 1950.
- PARVIAINEN, S., SOIVA, K. en EHRNROOTH, C. A., *Acta Obst. Gyn. Scand.* 30, suppl. 3, 1950.
- PARVIAINEN, S., SOIVA, K. en EHRNROOTH, C. A., *Ann. Chir. et Gynaec. Fenniae*, 39, 171, 1950.
- PARVIAINEN, S. en SOIVA, K., *Ann. Chir. et Gynaec. Fenniae*, 39, 180, 1950.
- PARVIAINEN, S., SOIVA, K. en EHRNROOTH, C. A., *Ann. Chir. et Gynaec. Fenniae*, 39, suppl. 1, 1950.
- PARVIAINEN, S., SOIVA, K. en EHRNROOTH, C. A., *Gynaecologia* 131, 233, 1951.
- PHAIL, F. L. MC, *J.A.M.A.* 111, 1894, 1938.
- PIGEAUD, H., *Gyn. et Obst.* 50, 310, 1951.
- PITTS, R. F., AYER, J. L. en SCHIESS, W. A., *J. Clin. Invest.* 28, 35, 1949.
- PRIDDLE, H. D. en STEVENSON, CH. S., *Am. J. Obst. Gyn.* 62, 1053, 1951.
- PRITCHARD, J. A., RATNOFF, O. D. en WEISMAN JR, R., *Obst. Gyn.* 4, 159, 1954.
- PRITCHARD, J. A., BARNES, A. C. en BRIGHT, R. H., *J. Clin. Invest.* 34, 777, 1955.
- RANDALL, J. H., DAUM, K., KNOUSE, R. W. en COCANOUGH, E. L., *Am. J. Obst. Gyn.* 65, 618, 1953.
- REID, D. E., *Pennsylvania M. J.* 52, 1053, 1949.
- RHOADS, E. E. en SCHMIDT, R. T. F., *Am. J. Obst. Gyn.* 61, 914, 1951.
- RICHTER, C. P., *Am. J. Physiol.* 110, 439, 1934.
- ROBERTS, L. M., *Am. J. Obst. Gyn.* 63, 1102, 1952.
- ROBINSON, J. R., *Proc. Roy. Soc. (B)* 137, 378, 1950.
- ROBINSON, M., *Lancet* 1, 178, 1958.
- ROEMMELT, J. C., SARTORIUS, O. W. en PITTS, R. F., *Am. J. Physiol.* 159, 124, 1949.
- ROMNEY, S. L., MERRILL, J. P. en REID, D. E., *Am. J. Obst. Gyn.* 68, 119, 1954.
- ROSE, D. J., BADER, M. E., BADER, R. A. en BRAUNWALD, E., *Am. J. Obst. Gyn.* 72, 233, 1956.
- ROWNTREE, L. G., *Physiol. Rev.* 2, 116, 1922.
- RIJDIN, H. en VERNEY, E. B., *Quart. J. Exp. Phys.* 27, 343, 1938.
- SARTORIUS, O. W. en ROBERTS, K., *Endocrinology* 45, 273, 1949.
- SARTORIUS, O. W., *Endocrinology* 47, 418, 1949.
- SCHEMM, F. R. en HURST, W. W., *Med. Clin. of N. Am.* mrt, 571, 1950.

- SCHWARZ, M. F., Ned. Tijdschr. v. Gen. 101, 894, 1957.
- SEITCHIK, J., Am. J. Obst. Gyn. 65, 981, 1953.
- SEITCHIK, J. en ALPER, C., Am. J. Obst. Gyn. 68, 1540, 1954.
- SEITCHIK, J. en ALPER, C., Am. J. Obst. Gyn. 71, 1165, 1956.
- SELYE, H., Stress. Montreal 1950.
- SELYE, H., The story of the adaptationsyndrome. Montreal 1952.
- SHEEHAN, H. L., Toxaemias of pregnancy. A Ciba Foundation symposium. London 1950.
- SHEEHAN, H. L., Am. J. Obst. Gyn. suppl. vol. 61a, 637, 1951.
- SIMPSON en TAIT, REICHSTEIN en WETTSTEIN, geciteerd naar SCHWARZ.
- SMITH, G. V. S., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. N.Y. 30, 918, 1933.
- SMITH, G. V. S. en SMITH, O. W., Am. J. Physiol. 107, 128, 1934.
- SMITH, G. V. S., Am. J. Obst. Gyn. 39, 405, 1940.
- SMITH, G. V. S., Am. J. Obst. Gyn. 54, 210, 1947.
- SMITH, G. V. S. en SMITH, O. W., Physiol. Rev. 28, 1, 1948.
- SMITH, H. W., The Kidney. New York 1951.
- SNOECK, J. en PIRSON, C., Am. J. Obst. Gyn. suppl. vol. 61a, 599, 1951.
- SNOO, K. DE, Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn. 25, 284, 1916.
- SNOO, K. DE, Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn. 26, 30, 1918.
- SNOO, K. DE, Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn. 31, 85, 1926.
- SNOO, K. DE en REMMELTS, R., Handelingen Int. congres verlosk. en gyn. Amsterdam 1938.
- SNOO, K. DE, Leerboek der Verlosk. 3e dr. 1940.
- SNIJDER, F. F., Bull. Johns Hopkins Hosp. 54, 1, 1934.
- SOPHIAN, J., Toxaemias of pregnancy. London 1953.
- SOPHIAN, J., J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 62, 37, 1955.
- SPANNER, R., Zeitschr. Anat. und Entw. gesch. 105, 163, 1935.
- STAEMLER, H. J., Geburtsh. und Gyn. 145, 288, 1956.
- STANDER, H. J. en CADDEN, J. F., Am. J. Obst. Gyn. 28, 856, 1934.
- STARLING, E. H., The fluids of the body. London 1909.
- STOLTE, L. A. M., Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn. 53, 69, 1953.
- STROINK, J. A., Gynaecologia 126, 325, 1948.
- SWITZER, P. K., HESTER, U.S.C.L.L., MILAM, J. W. en OWNBY, F. D., Am. J. Obst. Gyn. 60, 427, 1950.
- TAMPAN, R. K. K., SUNDARAM, K. en CHAMUKUTTAN, C. P., J. Obst. Gyn. India 7, 1, 1956.
- TATUM, H. J., Am. J. Obst. Gyn. 67, 1197, 1954.
- TATUM, H. J., Am. J. Obst. Gyn. 69, 415, 1955.
- TATUM, H. J. en MULE, J. G., Obst. Gyn. 5, 551, 1955.
- TAYLOR, N. B. G. en NOBLE, R. L., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 73, 207, 1950.
- THEOBALD, G. W., The pregnancy toxaemias or the encymonic atelositeses. London 1955.
- THORN, G. W. en HARROP, G. A., Science 86, 40, 1937.
- THORN, G. W., NELSON, K. R. en THORN, D. W., Endocrinology 22, 155, 1938.
- THORN, G. W. en ENGEL, L. L., J. Exper. Med. 68, 299, 1938.
- THORN, G. W. en EMERSON, K., Ann. Int. Med. 14, 757, 1940.
- TILLMAN, A. J. B., Med. Clin. of N. Am. 35, 677, 1951.
- T.N.O., Jaarverslag 1956, blz. 63.
- TRUETA, J., BARCLAY, A. E., DANIEL, P. M., FRANKLIN, K. J. en PRICHARD, M. M. L., Studies of the renal circulation. Oxford 1947.
- TURNER, H. B. en HOUCK, C. R., Am. J. Obst. Gyn. 60, 126, 1950.
- TURNER, H. B., DE LOZIER, O. A. en WHITACRE, F. E., J.A.M.A. 148, 979, 1952.
- TURNER, H. B. en FAIR, D., Obst. Gyn. 2, 619, 1953.
- TURNER, H. B. en FAIR, D., Obst. Gyn. 3, 416, 1954.
- TURNER, H. B. en FAIR, D., Obst. Gyn. 5, 804, 1955.

- TYSOE, F. W. en LOWENSTEIN, L., *Am. J. Obst. Gyn.* 60, 1187, 1950.
 VARA, P. en VEHNIAINEN, K., *Acta Obst. Gyn. Scand.* 31, suppl. 1, 1950.
 VENNING, E. H., *Endocrinology* 39, 203, 1946.
 VENNING, E. H., SINGER, B. en SIMPSON, G. A., *Am. J. Obst. Gyn.* 67, 542, 1954.
 VENNING, E. H., PRIMROSE, T., CALIGARIS, L. C. S. en DYRENFURTH, L., *J. Clin. Endocrinol.* 17, 473, 1957.
 VEREL, D., BURY, J. D. en HOPE, A., *Clin. Science* 15, 1, 1956.
 VERNEY, E. B., *Lancet* 251, 739, 1946.
 VERNEY, E. B., *Lancet* 251, 781, 1946.
 VERSCHOOF, K. J. H., Over de functie van de bijnierschors in de gynaecologie en verloskunde en over de eosinofiele-cel-proef van Speirs en Meyer. Diss. Utrecht 1957.
 VERZAR, F., Ciba Foundation Colloquia on endocrinology, vol IV, 1952.
 VIERSMA, H. J., In: De ziekten van de nieren en haar afvoerwegen. Amsterdam 1950.
 VOSBURGH, G. J., FLEXNER, L. B., COWIE, D. B., HELLMAN, L., PROCTOR, N. K. en WILDE, W. S., *Am. J. Obst. Gyn.* 56, 1156, 1948.
 WALDROP, E. G. en BLANTON JR., G. C., *Am. J. Obst. Gyn.* 63, 856, 1952.
 WATTEVILLE, H. DE, *J. Clin. Endocrinol.* 11, 251, 1951.
 WEIR, J. F., LARSON, E. E. en ROWNTREE, L. G., *Arch. Intern. Med.* 29, 306, 1922.
 WEIS, E. B., BRUNS, P. D. en TAYLOR, E. S., *Am. J. Obst. Gyn.* 76, 340, 1958.
 WERKÖ, L., Toxaemias of pregnancy. A Ciba Foundation symposium. London 1950.
 WHITACRE, F. E. en LOZIER, O. A. DE, *South. M. J.* 44, 638, 1951.
 WHITACRE, F. E., *Obst. Gyn.* 3, 333, 1954.
 WHITE, R., *Edinburgh M. J.* 57, 10, 1950.
 WHITE, R., *Edinburgh M. J.* 57, 14, 1950.
 WILLSON, J. R. en PENMAN, W. R., *Am. J. Obst. Gyn.* 59, 1321, 1950.
 WILLSON, J. R., WILLIAMS, J. M. en HAYASHI, T. T., *Am. J. Obst. Gyn.* 73, 30, 1957.

